

UNIVERSIDAD PÚBLICA DE NAVARRA  
Facultad de Ciencias de la Salud



IMPACTO Y EFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN INFANTIL  
CON LA VACUNA NEUMOCÓCICA CONJUGADA 13-VALENTE  
EN NAVARRA

MARCELA GUEVARA ESLAVA

Pamplona 2015



UNIVERSIDAD PÚBLICA DE NAVARRA  
Facultad de Ciencias de la Salud

IMPACTO Y EFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN INFANTIL  
CON LA VACUNA NEUMOCÓCICA CONJUGADA 13-VALENTE  
EN NAVARRA

Tesis doctoral presentada por  
Marcela Guevara Eslava

Director: Dr. Jesús Castilla Catalán  
Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra

Pamplona 2015




**Don Jesús Castilla Catalán**, Jefe de la Sección de Vigilancia de Enfermedades Transmisibles y del Grupo CIBER en el Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra.

CERTIFICA

Que el proyecto de Tesis Doctoral titulado **“Impacto y efectividad de la vacunación infantil con la vacuna neumocócica conjugada 13-valente en Navarra”**, ha sido realizado bajo su dirección por la licenciada en Medicina y Cirugía **Doña Marcela Guevara Eslava**, y reúne todos los requisitos científicos y formales para ser presentado en la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Pública de Navarra, y defendido ante el tribunal correspondiente para la obtención del grado de Doctor.

Y para que así conste a todos los efectos, firmo el presente certificado en Pamplona a nueve de octubre de dos mil quince.



**Fdo.: Jesús Castilla Catalán**



A mi padre





“El arte del razonamiento epidemiológico es extraer conclusiones razonables a partir de datos imperfectos”

*“The art of epidemiologic reasoning is to draw sensible conclusions from imperfect data”*

George W. Comstock, 1990



## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer a mi director de tesis, Jesús Castilla, por su apoyo incondicional y porque me ha transmitido su constancia y dedicación al trabajo. Muchas gracias Jesús por todo lo que me has enseñado a lo largo de la realización de esta tesis, por ser una fuente de ideas, por resolver mis dudas metodológicas, por los ánimos y por tu insistencia en que hay que llegar hasta el final en el trabajo iniciado. Tu vocación y compromiso me han servido de ejemplo.

También estoy inmensamente agradecida con Eva Ardanaz y Conchi Moreno, ya que sin su apoyo aun no habría terminado esta tesis. Muchas gracias Eva por ser un ejemplo de persona cumplidora y porque me has transmitido la importancia de fijarse objetivos y de persistir hasta alcanzarlos. Muchas gracias Conchi porque he aprendido de tu inquietud científica y sentido crítico, además porque tus comentarios me ayudaron a mejorar este trabajo.

Asimismo, quiero expresar mi agradecimiento a Aurelio Barricarte por haber contribuido a que yo tuviera la oportunidad de realizar este trabajo, y por sus estudios sobre la enfermedad neumocócica que abrieron camino a esta tesis. A Fátima Iirisarri por su impecable labor en la recogida de datos de la vigilancia epidemiológica. A Iván Martínez-Baz y a Itziar Casado por los ánimos y por haberme ayudado a hacer una revisión detallada del borrador final de la tesis. A todos los demás profesionales de la Sección de Vigilancia de Enfermedades Transmisibles del Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra y al resto de mis compañeros que han contribuido de diversas maneras.

Debo agradecer también a los profesionales del Servicio de Microbiología Clínica del Complejo Hospitalario de Navarra y de los servicios de medicina preventiva hospitalarios, y a todos los demás profesionales de la sanidad Navarra implicados en la vigilancia de la enfermedad neumocócica.

Finalmente agradezco a mi tutor de la Universidad Pública de Navarra, Iñaki Encío, por toda su colaboración.

Este trabajo fue realizado en el Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra y recibió una financiación parcial de SpIDnet (*Assessing the impact of vaccination with the conjugate vaccines on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Europe*), red financiada por el ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) (proyecto ECDC/2012/038).

## PUBLICACIONES

De esta tesis han resultado hasta el momento las siguientes publicaciones  
(Anexo I):

- Guevara M, Ezpeleta C, Gil-Setas A, Torroba L, Beristain X, Aguinaga A, García Irure JJ, Navascués A, García-Cenoz M, Castilla J; Working Group for Surveillance of the Pneumococcal Disease in Navarre. Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre, Spain, 2001-2013. *Vaccine* 2014; 32(22):2553-62.doi:10.1016/j.vaccine.2014.03.054.
- Guevara M, Barricarte A, Torroba L, Herranz M, Gil-Setas A, Gil F, Bernaola E, Ezpeleta C, Castilla J; Working Group for Surveillance of the Pneumococcal Disease in Navarre. Direct, Indirect and Total Effects of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination on Invasive Pneumococcal Disease in Children in Navarra, Spain, 2001-2014: Cohort and Case-Control study. *Eurosurveillance*. En prensa (aceptado el 7 de octubre de 2015).

Publicaciones precedentes:

- Guevara M, Barricarte A, Pérez B, Arriazu M, García M, Castilla J. La vacuna neumocócica conjugada heptavalente (Prevenar®). Diferencias en su efectividad en distintas poblaciones. *An Sist Sanit Navar* 2008; 31:171-192.
- Guevara M, Barricarte A, Gil A, García J, Beristain X, Torroba L, Petit A, Polo M, Aguinaga A, Castilla J. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease following increased coverage of the heptavalent conjugate vaccine in Navarre, Spain. *Clinical Microbiology and Infection* 2009; 15(11):1013- 9.



## ÍNDICE

ABREVIATURAS .....	16
RESUMEN .....	17
I. INTRODUCCIÓN .....	19
1. <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> .....	21
1.1. Relevancia en salud pública.....	21
1.2. Microbiología .....	22
1.3. Serotipos capsulares.....	24
1.4. Transmisión y colonización.....	25
1.5. Infección y formas clínicas .....	26
1.6. Inmunidad natural.....	28
2. ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA .....	30
2.1. Epidemiología descriptiva y aspectos de la vigilancia .....	30
2.2. Factores de riesgo de la ENI.....	32
2.3.1. Factores demográficos.....	32
2.3.2. Factores étnicos y socioeconómicos .....	33
2.3.3. Factores clínicos.....	33
2.3.4. Otros factores.....	34
3. VACUNAS NEUMOCÓCICAS.....	35
3.1. Vacuna neumocócica polisacárida 23-valente (VNP23).....	36
3.2. Vacunas neumocócicas conjugadas.....	38
3.2.1. Características generales.....	38
3.2.2. Formulaciones e indicaciones de las VNC.....	39
3.2.3. Esquemas de vacunación infantil con VNC.....	41
3.2.4. Seguridad de las VNC en niños.....	42
3.2.5. Eficacia de las VNC en la prevención de la ENI en niños .....	43
3.2.6. Efectos de la vacunación. Conceptos generales.....	45
3.2.7. Efectos de la vacunación infantil con VNC en la prevención de la ENI .....	47
3.2.8. Disponibilidad y uso de las VNC en Navarra .....	49
II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	51
E HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	51

1. Justificación del estudio .....	53
2. Hipótesis de trabajo .....	54
III. OBJETIVOS .....	55
1. Objetivo general .....	57
2. Objetivos específicos .....	57
IV. MATERIAL Y MÉTODOS .....	59
1. Diseños y población de estudio .....	61
2. Vigilancia de la ENI en Navarra .....	61
3. Fuentes de datos .....	62
4. Definiciones de caso, formas clínicas y categorías de serotipos .....	63
5. Historia de vacunación.....	65
6. Variables .....	66
8. Métodos específicos de cada objetivo.....	68
8.1. Estudio de impacto (objetivo I) .....	68
8.2. Estudio de cohortes poblacional (objetivos II y III) .....	70
8.3. Estudio de casos y controles (objetivo IV) .....	73
9. Aspectos éticos .....	76
V. RESULTADOS.....	77
1. IMPACTO DE LA VACUNACIÓN INFANTIL CON LA VNC13 .....	79
1.1. Población.....	79
1.2. Cobertura vacunal antineumocócica .....	79
1.3. Tendencia de la incidencia de ENI .....	82
1.4. Tendencia de las presentaciones clínicas y cambios en las características de los casos de ENI.....	91
1.5. Cambios en la distribución de los serotipos de neumococo causantes de ENI.....	98
1.6. Cambios estimados en la carga de enfermedad y aproximación a los costes de las VNC .....	101
2. EFECTOS INDIRECTO Y TOTAL DE LAS VNC EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS.....	105
2.1. Características de la cohorte e incidencia de enfermedad neumocócica invasiva según estado vacunal y periodo.....	105



2.2. Efectos indirecto y total de las VNC en menores de 5 años con respecto a la situación previa a la vacunación.....	107
2.3. Efectos indirecto y total de la VNC13 en menores de 5 años con respecto al periodo de uso de la VNC7 .....	110
3. EFECTO DIRECTO DE LA VNC13 EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS .....	114
V. DISCUSIÓN .....	123
1. IMPACTO DE LA VACUNACIÓN INFANTIL CON LA VNC13 .....	125
1.1. Impacto en la incidencia de ENI .....	126
Impacto en los niños menores de 5 años.....	126
Impacto a través del efecto indirecto .....	128
1.2. Impacto en el patrón de serotipos .....	137
1.3. Impacto en las presentaciones y características clínicas de los casos .	138
1.4. Impacto estimado en la carga de ENI .....	144
2. EFECTOS DIRECTO, INDIRECTO Y TOTAL DE LA VNC13 EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS .....	146
3. ASPECTOS METODOLÓGICOS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	150
3.1. Aspectos metodológicos.....	150
3.2. Limitaciones del estudio.....	151
VI. CONCLUSIONES.....	155
REFERENCIAS.....	161
ANEXOS .....	181
Anexo I. Publicaciones científicas .....	183
Anexo II. Aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra .....	185

## ABREVIATURAS

CMBD	Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria
CRM <sub>197</sub>	Material de reacción cruzada ( <i>cross-reactive material</i> ) 197
EEUU	Estados Unidos de América
ENI	Enfermedad neumocócica invasiva
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
Ind.	Indeterminado
ISPLN	Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra
IVA	Impuesto sobre el valor añadido
LCR	Líquido cefalorraquídeo
NA	No aplicable
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
P. ej.	Por ejemplo
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa ( <i>polymerase chain reaction</i> )
RR	Riesgo relativo
SNS-O	Servicio Navarro de Salud – Osasunbidea
VNC	Vacuna neumocócica conjugada
VNC7	Vacuna neumocócica conjugada 7-valente
VNC10	Vacuna neumocócica conjugada 10-valente
VNC13	Vacuna neumocócica conjugada 13-valente
VNP23	Vacuna neumocócica polisacárida 23-valente
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

## RESUMEN

### Antecedentes y objetivos

La vacuna neumocócica conjugada 7 valente (VNC7) comenzó a estar disponibles en España en 2001, la 10-valente (VNC10) en 2009 y la 13-valente (VNC13) en 2010. En Navarra, sin estar incluidas en el calendario oficial de vacunaciones, se ha extendido su uso en los niños. Los objetivos de este estudio han sido evaluar el impacto de la vacunación infantil con la VNC13 sobre la epidemiología de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en la población de Navarra de todas las edades, teniendo en cuenta los cambios previamente ocurridos tras la introducción de la VNC7; y evaluar los efectos directo, indirecto y total de la VNC13 en la incidencia de ENI en los niños menores de 5 años.

### Métodos

El estudio se basó en los datos de vigilancia de ENI en Navarra desde 2001 hasta 2014. Se consideró ENI todo caso con aislamiento o identificación de *Streptococcus pneumoniae* en muestras de cualquier sitio corporal normalmente estéril. Se comparó la tasa de incidencia, el patrón de serotipos y las características de los casos del periodo de uso de la VNC13 (2010-2013) respecto al periodo de la VNC7 (2004-2009). Para estimar el efecto indirecto y total de la vacunación, se siguió la cohorte poblacional de niños menores de 5 años entre 2001 y 2014, y se comparó la incidencia de ENI según estado vacunal y periodo, utilizando regresión de Cox. Para estimar el efecto directo de la VNC13, se diseñó un estudio de casos y controles incluyendo todos los casos de ENI en menores de 5 años, diagnosticados entre julio de 2010 y diciembre de 2014, y ocho controles poblacionales por caso, emparejados por pediatra, zona de residencia y fecha de nacimiento. En el análisis se utilizó regresión logística condicional y se ajustó por posibles factores confusores.

## Resultados

La cobertura de al menos una dosis de VNC en niños menores de 2 años aumentó progresivamente hasta el 78% en 2013. Entre los periodos de uso de la VNC7 (2004-2009) y de la VNC13 (2010-2013) la incidencia de ENI descendió un 37%, de 14,9 a 9,4 casos/100.000 habitantes ( $p < 0,001$ ). En niños menores de 5 años cayó el 69% ( $p < 0,001$ ), en personas de 5 a 64 años el 34% ( $p < 0,001$ ), y en los de 65 años y más el 23% ( $p = 0,024$ ). La incidencia de casos debidos a serotipos incluidos en la VNC13 descendió el 81% ( $p < 0,001$ ) en niños menores de 5 años y el 52% ( $p < 0,001$ ) en el conjunto de la población. La incidencia de neumonía se redujo en todos los grupos de edad y la de bacteriemia y empiema en los menores de 5 años, mientras que la incidencia de meningitis no ha variado. No se detectaron cambios significativos en la gravedad de los casos.

Entre los 120.980 niños menores de 5 años en seguimiento se diagnosticaron 206 casos de ENI. Tomando como referencia los niños no vacunados del periodo basal (2001-2004), la incidencia global de ENI en 2011–2014 (periodo con cobertura media de VNC del 76%) descendió igualmente en vacunados (efecto total: 76%; hazard ratio 0,24; intervalo de confianza (IC) 95%: 0,14–0,40) y en no vacunados (efecto indirecto: 78%; hazard ratio 0,22; IC 95%: 0,09–0,55). La incidencia de ENI por serotipos no incluidos en la VNC13 aumentó en niños vacunados (hazard ratio 2,84; IC 95%: 1,02–7,88). El efecto directo de una o más dosis de VNC13 para prevenir casos debidos a serotipos vacunales fue del 95% (odds ratio 0,05; IC 95%: 0,01–0,55).

## Conclusiones

La incidencia de ENI ha descendido notablemente en niños y moderadamente en adultos tras la sustitución de la VNC7 por la VNC13. La VNC13 es muy efectiva para prevenir ENI por serotipos vacunales. Los resultados sugieren que el beneficio alcanzado es considerable y similar en niños vacunados y no vacunados debido al pronunciado efecto total e indirecto. Conviene seguir vigilando el incipiente aumento de serotipos no cubiertos por la vacuna.

## I. INTRODUCCIÓN



## 1. *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

### 1.1. Relevancia en salud pública

Las enfermedades causadas por *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae* o neumococo) constituyen un problema importante de salud pública en todo el mundo, ya que generan una considerable carga de morbilidad, mortalidad y costes sanitarios. Afectan principalmente a niños pequeños, adultos mayores y personas con ciertas condiciones médicas subyacentes. Entre las manifestaciones graves de la enfermedad neumocócica están la neumonía, la bacteriemia y la meningitis. Otras manifestaciones menos graves pero más comunes, son la otitis media aguda, la sinusitis y la bronquitis.

De acuerdo con estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el mundo, ocurrieron aproximadamente 14,5 millones de episodios graves de enfermedad neumocócica en el año 2000 en niños menores de 5 años [1]. Cada año alrededor de 1,6 millones de personas mueren por enfermedad neumocócica, de las cuales entre 700.000 y un millón son niños menores de 5 años [2]. En este grupo de edad, el neumococo constituye la causa del 11% del total de las muertes, siendo los países en desarrollo los que soportan la mayor carga [1].

*S. pneumoniae* es el agente etiológico más frecuentemente identificado en la neumonía adquirida en la comunidad en niños y adultos [3, 4]. Según un metanálisis reciente, en países desarrollados alrededor del 27% de las neumonías adquiridas en la comunidad en adultos son atribuibles a neumococo, y entre estas últimas una cuarta parte cursan con bacteriemia [5]. En base a las últimas estimaciones mundiales de mortalidad por causas, correspondientes a 2013, la neumonía sigue siendo la primera causa de muerte entre los niños menores de 5 años y la primera causa infecciosa de mortalidad en el conjunto de la población de todas las edades [6]. Entre las muertes por neumonía, el neumococo es el principal patógeno responsable, tanto en los niños menores de 5 años, como en el conjunto de la población, con una fracción etiológica del 29% y del 22%, respectivamente [6].

*S. pneumoniae* también está entre los agentes etiológicos predominantes de la meningitis bacteriana, siendo en la actualidad el primero en los Estados Unidos (EEUU) y en otros países industrializados [7, 8]. La mortalidad asociada a meningitis neumocócica es considerable; se ha estimado que en 2013 aproximadamente 79.000 personas murieron por esta causa en el mundo [6]. Entre las personas que sobreviven, una de cada cuatro sufre secuelas discapacitantes a largo plazo, incluyendo pérdida auditiva neurosensorial bilateral y déficit cognitivo o motor importante. Esta probabilidad de secuelas es más alta que la de los supervivientes de otras formas de meningitis [9, 10].

Este patógeno también es una de las primeras causas de bacteriemia, cuya letalidad, incluso en países industrializados, alcanza el 15%–20% entre los adultos y 30%–40% entre las personas mayores, a pesar del tratamiento antibiótico y cuidados intensivos adecuados [11].

La otitis media aguda es una de las infecciones bacterianas más frecuentes en la infancia, por lo que representa una considerable carga de enfermedad y de costes para los sistemas sanitarios. Durante el primer año de vida alrededor del 60% de los niños experimentan al menos un episodio de otitis media aguda [12]. El neumococo sigue siendo uno de los principales otopatógenos, a pesar de que su prevalencia ha disminuido desde la introducción de la primera vacuna neumocócica conjugada (VNC) en 2001, pasando de 33%–48% a 23%–31% de los aislamientos de otitis medias en los periodos prevacunal y postvacunal, respectivamente [13].

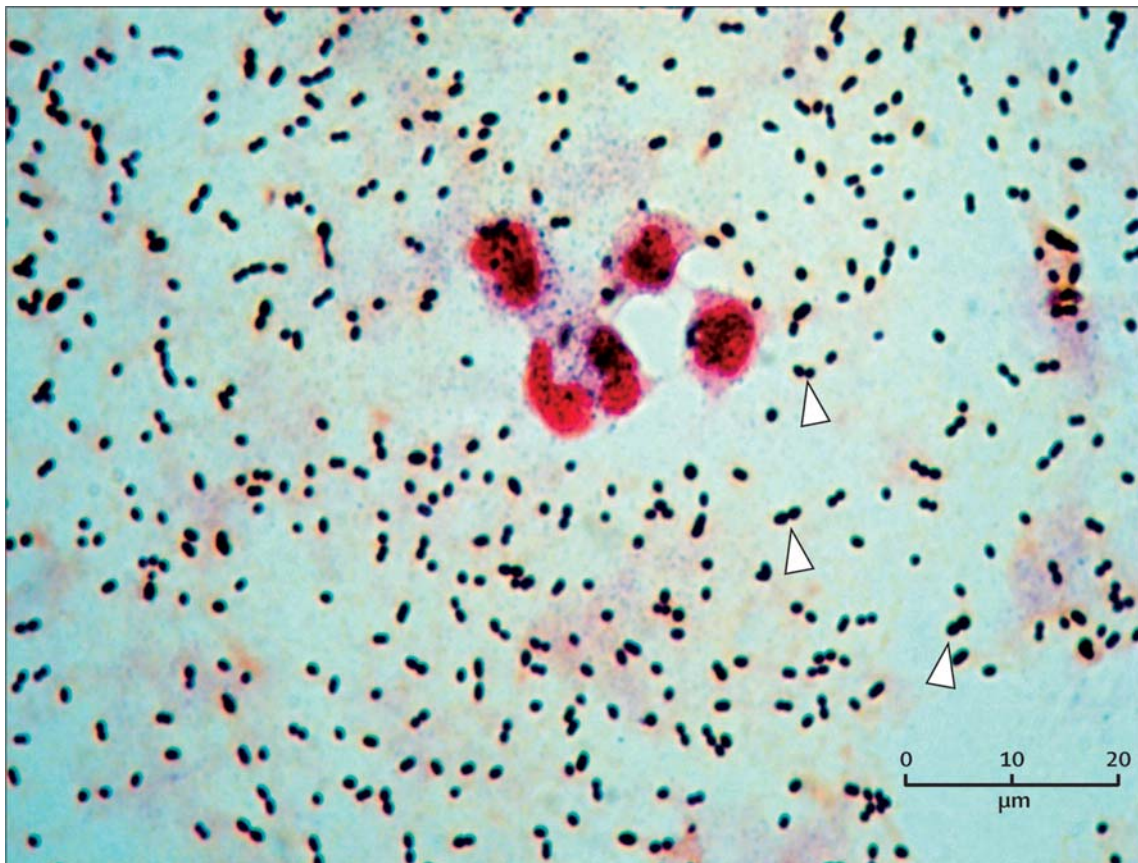
## 1.2. Microbiología

*S. pneumoniae* es una bacteria comensal con capacidad patógena, anaerobia facultativa, miembro del género *Streptococcus*. Fue aislado por primera vez en 1881 de forma independiente y casi simultánea por dos microbiólogos: Louis Pasteur en Francia y George M. Sternberg en los EEUU [14-16]. Desde entonces ha sido objeto de intensa investigación tanto a nivel básico como clínico, y su estudio ha sido fundamental en el desarrollo de las bases científicas para el control de las enfermedades infecciosas [16, 17] .



Morfológicamente, este microorganismo es un coco Gram-positivo con forma oval o lanceolada, de 0,50 a 1,25  $\mu\text{m}$  de longitud y se dispone típicamente en parejas (diplococos) o cadenas cortas [18, 19] (Figura 1).

Figura 1. *Streptococcus pneumoniae* visualizado con tinción de gram en una neumonía neumocócica aguda.



*Streptococcus pneumoniae* dispuesto en parejas (flechas). Fuente: van der Poll T y Opal SM; Lancet 2009 [20].

El diagnóstico microbiológico definitivo de la infección neumocócica se basa principalmente en el aislamiento de cepas mediante cultivo, que al mismo tiempo es la fuente para realizar las pruebas de susceptibilidad antibiótica y el serotipado completo [21-23]. Las cepas de *S. pneumoniae* aisladas se identifican por sus características fenotípicas: alfa-hemólisis, actividad catalasa negativa, susceptibilidad a la optoquina, solubilidad en bilis y aglutinación con anticuerpos frente a los polisacáridos capsulares [18, 19, 21]. Cuando la

identificación no es posible por estos métodos tradicionales, se puede recurrir a técnicas genotípicas, como las sondas de ADN específicas.

Si bien, hasta hace pocos años el cultivo era el único método disponible de confirmación diagnóstica, en la actualidad, el uso adicional de técnicas de detección de antígeno o de ácido nucleico puede ayudar al diagnóstico [5, 21-25]. Estas nuevas técnicas son particularmente útiles en los casos en los que no se logra un aislamiento en cultivo, por ejemplo porque el paciente ha recibido antibióticos previamente, y además pueden proporcionar un diagnóstico más rápido.

### 1.3. Serotipos capsulares

Casi todos los neumococos patógenos tienen una cápsula externa compuesta por polisacáridos complejos, los cuales varían en especificidad antigénica y son la base para la clasificación de los neumococos en serotipos. La cápsula polisacárida es el factor de virulencia más importante del neumococo, ya que protege a la bacteria de la fagocitosis [26], sin embargo, también induce la producción de anticuerpos protectores específicos en el huésped, por lo que son usados como antígeno en todas las vacunas neumocócicas actualmente disponibles.

Hasta el momento se han identificado al menos 97 serotipos capsulares bioquímica y genéticamente distintos, siete de los cuales fueron descubiertos entre 2007 y 2013, y es posible que se reconozcan más en el futuro gracias al desarrollo de técnicas analíticas más sensibles [27-31].

El sistema danés de nomenclatura de serotipos, que ha sido el más aceptado en todo el mundo desde la década de 1980, agrupa diferentes serotipos en serogrupos en base a su similitud inmunológica y potencial reacción cruzada [32]. Con este sistema, los 97 serotipos actuales se han asignado a 46 serogrupos numerados del 1 al 48 (los números 26 y 30 no se utilizan). Cada serotipo se designa por el número de serogrupo y una letra que lo distingue de otros serotipos dentro del grupo (p. ej. 20A y 20B), o se designa

sólo por el número cuando el serogrupo contiene un único serotipo (p. ej. el serotipo 1) [27, 32].

Sólo unos cuantos serotipos causan la mayor parte de la enfermedad neumocócica. Antes de la introducción de las vacunas conjugadas, entre 6 y 11 serotipos eran responsables de al menos el 70% de los casos de enfermedad invasiva en los niños en todo el mundo [33]. La frecuencia relativa con la que unos u otros serotipos ocasionan enfermedad varía entre los diferentes grupos de edad [34], con el transcurso del tiempo y entre áreas geográficas [35-38]. Existen además importantes diferencias entre serotipos en su capacidad invasiva, en la presentación clínica, gravedad o complicaciones de la enfermedad, y en el patrón de resistencia antibiótica [39-41].

La determinación del serotipo usualmente no es necesaria para la toma de decisiones clínicas, pero dentro de la vigilancia epidemiológica es importante el conocimiento de la distribución de los serotipos, las tendencias temporales y la identificación de serotipos emergentes. Esta información permite entender mejor la epidemiología de la enfermedad neumocócica y es necesaria para evaluar, en una determinada región, la potencial utilidad de la introducción de nuevas vacunas, así como para evaluar el impacto y efectividad de las mismas una vez introducidas [40].

Entre las técnicas de laboratorio utilizadas para el serotipado, la reacción de Quellung, basada en un método desarrollado hace más de un siglo [42], sigue siendo considerada el patrón de oro [43, 44]. La técnica de dot-blot ha demostrado ser sensible y específica, y permite simplificar el proceso [45].

#### **1.4. Transmisión y colonización**

El único reservorio natural del neumococo es la nasofaringe humana, desde donde puede transmitirse a otras personas por contacto directo a través de secreciones respiratorias, o por microaerosoles creados al toser o estornudar en ambientes cerrados [20, 46, 47]. Las condiciones para la transmisión se ven favorecidas por el hacinamiento, particularmente en ambientes donde coinciden personas colonizadas con susceptibles, como pueden ser las guarderías [18] .

Cuando se adquiere el neumococo, en la mayoría de los casos éste sólo coloniza la nasofaringe dando lugar a un estado transitorio de portador asintomático, y solamente en una pequeña proporción de los casos la colonización progresa a infección [26, 47]. La importancia del estado de portador radica en que es la principal fuente de transmisión de neumococo en la comunidad, y además es el primer paso en la ruta patogénica hacia la infección [26].

La tasa de colonización, al igual que la de enfermedad asociada, sigue un patrón estacional con picos en los meses de invierno. Los niños son los principales portadores. Entre el 30% y 50% de los niños menores de 5 años portan neumococo en la nasofaringe, frente a un 8% de los adolescentes y un 4% a 12% de los adultos [26, 48]. La mayor prevalencia de portadores entre los niños menores de 5 años es el reflejo, por una parte, de una tasa más alta de adquisición de neumococo, y por otra, de una mayor duración del estado de portador en ese grupo de edad respecto a los adultos [26, 48]. En los niños la duración media del estado de portador varía entre 6 y 20 semanas dependiendo del serotipo [49], frente a una media de 3 semanas en los adultos [50]. Sin embargo, la mayor parte de las infecciones son producidas por cepas que se han adquirido recientemente, así mismo los serotipos que colonizan por periodos más prolongados se asocian a menor tasa de enfermedad [49].

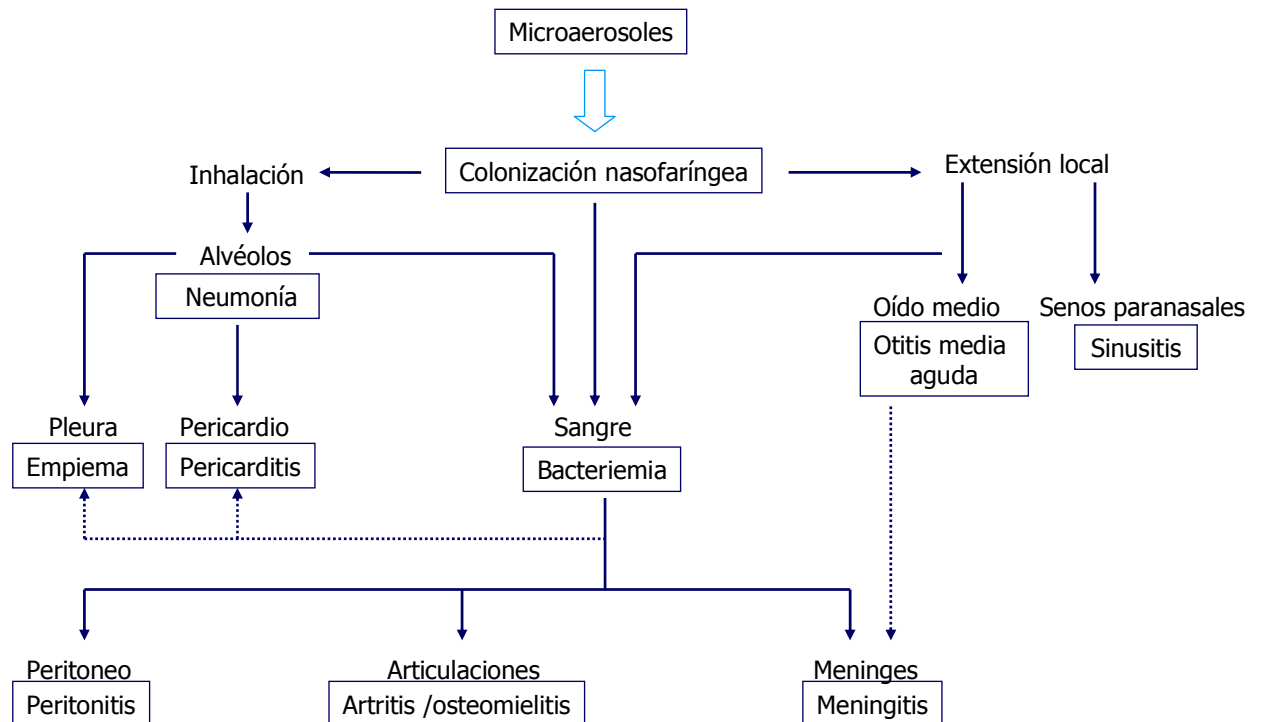
Entre los factores que incrementan la probabilidad de portar neumococo están el asistir a guardería, convivir con niños pequeños, la exposición a humo de tabaco y las infecciones agudas de vías respiratorias superiores [26, 51].

### **1.5. Infección y formas clínicas**

Desde la nasofaringe el neumococo puede extenderse localmente y causar infección de vías respiratorias altas, incluyendo otitis media aguda y sinusitis. También puede llegar a los pulmones por inhalación y producir neumonía u otras infecciones del tracto respiratorio inferior. En ocasiones, cuando fallan los mecanismos de defensa local del huésped, el neumococo puede diseminarse, generalmente por vía hematógena, y causar enfermedad neumocócica invasiva (ENI), que se presenta como bacteriemia, neumonía invasiva, meningitis u

otras formas menos frecuentes incluyendo pericarditis, endocarditis, artritis séptica, osteomielitis y peritonitis [19, 46, 47] (Figura 2).

Figura 2. Ruta patogénica de la infección por *Streptococcus pneumoniae*.



Adaptado de Obaro S y Adegbola R; J Med Microbiol 2002 [47] y de Bogaert D et al; Lancet Infect Dis 2004 [26] .

La neumonía es una de las manifestaciones clínicas más frecuentes de la infección neumocócica, y puede ser no invasiva o invasiva, ésta última generalmente bacteriémica aunque también puede tratarse de una neumonía con detección de neumococo en líquido pleural.

Entre las distintas presentaciones de la infección neumocócica, las formas localizadas o no invasivas son las más comunes, particularmente la otitis media aguda en los niños menores de 5 años, mientras que las formas invasivas son menos frecuentes pero más graves y se asocian a una tasa de letalidad elevada [46] (Figura 3) .

Figura 3. Esquema resumen de la entidades clínicas causadas por *Streptococcus pneumoniae*.



### 1.6. Inmunidad natural

Los mecanismos de desarrollo de inmunidad natural frente al neumococo son complejos y aún no bien entendidos. Debido al efecto protector conseguido con vacunas basadas en polisacáridos capsulares, se infirió que la inmunidad natural frente a la colonización y la ENI era básicamente conferida por anticuerpos anticapsulares. No obstante, en la actualidad diferentes datos sugieren el papel de mecanismos alternativos de protección natural [52, 53].

La colonización nasofaríngea es el principal estímulo para el desarrollo natural de anticuerpos anticapsulares. Sin embargo, sólo para algunos serotipos, como el 6A, 14 y 23F, existe evidencia de que la colonización induce la producción de anticuerpos anticapsulares específicos, y de que estos anticuerpos efectivamente reducen el riesgo de una nueva colonización por el mismo serotipo [54]. Por el contrario, se ha descrito ausencia de protección específica tras la colonización por serotipos como el 6B y el serogrupo 15, y

resultados inconsistentes para el 19F, posiblemente debido a su relativamente baja inmunogenicidad [54, 55]. Un estudio en adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica no encontró asociación entre niveles más altos de anticuerpos anticapsulares y protección frente a la colonización [56].

Por otra parte, en poblaciones no vacunadas la incidencia de ENI disminuye hacia el segundo y tercer años de vida, cuando la mayoría de los niños aún no han adquirido anticuerpos anticapsulares. Además, contrario a lo que podría esperarse, ese descenso de la incidencia ocurre de forma simultánea y paralela para los diferentes serogrupos, a pesar de grandes diferencias entre ellos en la capacidad inmunogénica y en la exposición de la población [52].

Todo lo anterior apoya la hipótesis de que el desarrollo de protección natural frente al neumococo no depende únicamente de los anticuerpos anticapsulares, y que otros mecanismos inmunes también serían importantes, como la maduración de la respuesta inmune no específica, la inmunidad de mucosas y los anticuerpos frente a antígenos no capsulares, como proteínas neumocócicas [52, 53, 57].



## 2. ENFERMEDAD NEUMOCÓCICA INVASIVA

### 2.1. Epidemiología descriptiva y aspectos de la vigilancia

La enfermedad neumocócica invasiva, ENI, se define como toda infección en la que se identifica neumococo en una localización normalmente estéril como la sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), líquido pleural, sinovial, peritoneal, etc. [58].

Las tasas de incidencia de ENI, así como la distribución de los casos por edad y serotipos, han sufrido cambios importantes en los últimos 10 a 15 años tras extenderse el uso de vacunas conjugadas [59]. Además, desde antes de la introducción de estas vacunas, se han descrito grandes diferencias geográficas en la incidencia. Por ejemplo, la incidencia anual previa a la vacunación en Inglaterra y Gales era de 6,6 casos por 100.000 habitantes, mientras que en los EEUU era de 23 por 100.000 [60, 61].

En los menores de 2 años estas diferencias son aún más grandes como se refleja en las tasas prevacunales en Europa y en los EEUU, que eran de 44 por 100.000 y de 167 por 100.000, respectivamente [62, 63]. La correspondiente tasa en Navarra era de 117 por 100.000 [64] y en otras regiones de España oscilaba entre 14 y 108 por 100.000 [62]. La variabilidad geográfica de las tasas de ENI puede reflejar tanto verdaderas diferencias en la incidencia, como variabilidad en los sistemas de vigilancia y en las prácticas médicas.

De hecho, existen diferencias notables entre países en los sistemas de vigilancia, especialmente al comparar países desarrollados con países en desarrollo, pero también entre países de similar nivel socioeconómico o incluso entre regiones de un mismo país [65, 66]. Esta heterogeneidad en la vigilancia dificulta enormemente las comparaciones entre áreas geográficas. Algunos de los aspectos relevantes son: si la vigilancia es activa o pasiva; nacional, regional o centinela; con notificación obligatoria o voluntaria; si se basa en la notificación por los laboratorios, por los clínicos o una combinación de ambos; y si los casos están definidos exclusivamente por la confirmación mediante cultivo o incluye otros métodos de diagnóstico.



También las prácticas médicas, particularmente en lo concerniente a la detección de los casos, afectan la estimación de la carga de enfermedad [67, 68]. Por ejemplo, las diferencias entre las tasas de países europeos y las de los EEUU se pueden explicar en gran parte por diferencias en la práctica de hemocultivos [67, 68]. La gran mayoría de los casos registrados por los sistemas nacionales de vigilancia en Europa son de pacientes que han requerido hospitalización, ya que la realización de hemocultivos generalmente se limita al ámbito hospitalario; mientras que en los EEUU, donde se describen tasas de incidencia más altas, una proporción significativa de los casos (62%) corresponde a pacientes ambulatorios, indicando una práctica más amplia de hemocultivos que lleva a una mayor detección de los casos leves [61, 67-70].

Esta heterogeneidad en la vigilancia también explica parte de las diferencias entre países en la distribución de los casos por presentación clínica y por serotipos. En el periodo previo a las vacunas conjugadas, en los niños menores de 2 años la proporción de los casos de ENI que correspondía a meningitis era de 50%, 27%, 24% y 15% en Italia, Francia, Dinamarca y Bélgica, respectivamente; frente a un 5% en los EEUU [69]. Por otra parte, cuando se compara entre países la ENI causada por los serotipos asociados a mayor gravedad, las incidencias son similares, en consonancia con la hipótesis de que gran parte de la variabilidad geográfica se debe a diferente nivel de detección de los casos leves [67, 68].

A pesar de la variabilidad descrita, se sabe que en los niños menores de 5 años la presentación clínica más común de la ENI es la bacteriemia sin foco, que representa entre el 45% y el 70% de los episodios; mientras que la neumonía constituye entre el 15% y el 35%, y la meningitis entre el 4% y el 9% [51, 71, 72]. En contraste, en los adultos la forma clínica más frecuente es la neumonía, que representa entre el 50% y el 90% de los episodios, la bacteriemia sin foco entre el 15% y el 20%, y la meningitis entre el 4% y el 8% [51, 72, 73]. Una pequeña proporción de la ENI, entre 1% y 3%, corresponde a otras localizaciones como artritis séptica, endocarditis, peritonitis, etc. [51, 73].

La letalidad de la ENI en países desarrollados es de alrededor del 2% en los niños y varía entre el 12% y 30% en los adultos, siendo más elevada en las

personas mayores o con comorbilidades [51, 61, 72-74]. La forma clínica con peor pronóstico es la meningitis, cuya letalidad es de alrededor del 10% en los niños [7, 75, 76] y de 20% a 37% en los adultos [7, 51, 73]; además, de los supervivientes, en torno al 32% presentan secuelas, incluyendo secuelas discapacitantes que las sufren el 25% [9, 10].

## 2.2. Factores de riesgo de la ENI

### 2.3.1. Factores demográficos

La tasa de incidencia de ENI está claramente relacionada con la edad, siendo mucho más alta en las edades extremas de la vida (los niños menores de 2 años y los adultos mayores de 65 años) [51, 60, 61, 67, 77].

El mayor riesgo que presentan los menores de 2 años se debe a una inmadura respuesta inmunológica, y a la mayor tasa de colonización por nuevas cepas de neumococo en ese grupo de edad [26, 48]. Los niveles máximos de infección se registran en el segundo semestre de vida. Los niños menores de 6 meses pueden estar relativamente protegidos por transferencia de anticuerpos a través de la lactancia materna, sin embargo los niños prematuros o con bajo peso al nacer tienen un riesgo elevado, particularmente aquellos que tienen contacto con otros niños pequeños en el hogar o en guarderías [78, 79].

Después de los primeros 2 años de vida el riesgo de ENI disminuye, manteniéndose bajo en los niños mayores, los adolescentes y los adultos más jóvenes. A partir de la tercera década de la vida el riesgo aumenta gradualmente con la edad, y se incrementa drásticamente en los mayores de 65 años [60, 61, 67, 73, 80]. En estos últimos, la alta prevalencia de condiciones médicas subyacentes y la inmunosenescencia, o disfunción inmune relacionada con la edad, contribuyen al mayor riesgo de infección [81-83].

En todos los grupos de edad las tasas de infección neumocócica son consistentemente más altas en hombres que en mujeres [51, 60, 61, 80, 84]. Genes vinculados al cromosoma X, hormonas y contexto social, están entre los

muchos factores que contribuyen a la diferente susceptibilidad y respuesta inmune en hombres y mujeres [85].

### ***2.3.2. Factores étnicos y socioeconómicos***

Determinados grupos étnicos o raciales han presentado tasas de incidencia de ENI desproporcionadamente elevadas, como las poblaciones inuit de Alaska [86, 87], del ártico canadiense [88, 89] y de Groenlandia [90], algunos grupos de nativos americanos [91, 92], los aborígenes australianos [93, 94], maoríes de Nueva Zelanda [95] y beduinos de Israel [96]. En los EEUU, históricamente los individuos de raza negra han tenido tasas de ENI más elevadas que los de raza blanca o los de origen hispano [61, 82, 84, 97]; si bien esta disparidad se ha reducido tras la extensión de las VNC [78, 80, 98-100].

Varios estudios señalan diversos factores como probables responsables o contribuyentes del elevado riesgo en estos grupos étnicos, como factores socioeconómicos, condiciones de vida, hacinamiento, falta de acceso a agua potable, factores ambientales, prevalencia de comorbilidades, alcoholismo y tabaquismo [51, 86, 89, 90, 92, 93, 97, 98].

Características relacionadas con un estatus socioeconómico bajo, incluyendo bajo nivel de ingresos y bajo nivel de educación, se han encontrado asociadas a una mayor tasa de ENI, independientemente de otros factores como la raza, el tabaquismo activo o pasivo y la presencia de comorbilidades [78, 84, 101, 102].

### ***2.3.3. Factores clínicos***

Una amplia variedad de condiciones médicas, a través de diferentes mecanismos fisiopatológicos, incrementan el riesgo de ENI, o de gravedad y complicaciones. En muchos países, incluyendo España, estas condiciones médicas y la edad han sido la base para definir los grupos de riesgo con indicación especial de vacunación.

En un estudio poblacional realizado en Escocia, la incidencia de ENI en casos por 100.000 fue de 11 en la población general, 176 a 483 en individuos con

condiciones médicas crónicas y 562 a 2031 en personas con inmunodepresión severa [103].

Entre las condiciones médicas asociadas a mayor incidencia y complicaciones de la ENI en personas inmunocompetentes, se encuentran las cardiopatías crónicas (p. ej. insuficiencia cardiaca congestiva o miocardiopatía), neumopatías crónicas (particularmente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y la diabetes mellitus [78, 80, 82, 103-107]. También son factores de riesgo el abuso de alcohol, la enfermedad hepática crónica (p. ej. cirrosis), la insuficiencia renal crónica, el síndrome nefrótico, la fístula de LCR y el implante coclear [78, 82, 103, 105, 107, 108].

Las personas inmunocomprometidas tienen un riesgo considerablemente elevado de ENI y de mayor gravedad, incluyendo los pacientes con deficiencia inmune congénita, disfunción esplénica o asplenia [103, 105, 107, 109], cáncer (especialmente neoplasias hematológicas) [78, 82, 103, 106, 110], infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) [80, 82, 103, 105, 107, 111] y anemia de células falciformes u otras hemoglobinopatías [106, 112]. Así mismo, en este grupo de riesgo están incluidos los pacientes con tratamiento inmunosupresor o trasplante de órgano o médula ósea [105, 113, 114], y personas que reciben antagonistas del factor de necrosis tumoral, tratamientos recientemente introducidos para algunas enfermedades reumáticas [115].

#### ***2.3.4. Otros factores***

El tabaquismo activo o pasivo se ha identificado como un factor de riesgo independiente de otros factores tales como el estatus socioeconómico o la raza [84, 102, 108]. El humo de tabaco actuaría ocasionando inflamación del epitelio respiratorio, alteración del aclaramiento mucociliar y aumento de la adherencia bacteriana. En el estudio de Nuorti et al. en adultos inmunocompetentes no ancianos, el tabaquismo fue el factor más fuertemente asociado a ENI, además con una clara relación dosis-respuesta, y constituyó el 51% del riesgo atribuible poblacional [84].

Las infecciones respiratorias de origen vírico también pueden alterar los mecanismos de defensa del huésped frente al neumococo, e incrementar el riesgo de desarrollar subsecuentemente ENI. La interacción virus-neumococo más estudiada ha sido el sinergismo de esta bacteria con el virus de la gripe [116-118].

En los niños menores de 5 años, otros factores asociados a mayor incidencia de ENI son la falta de lactancia materna, la asistencia a guardería, la exposición a humo de tabaco en el hogar y la timpanostomía [78, 79, 119].

Se ha observado mayor incidencia de casos esporádicos y de brotes de ENI en el contexto de hacinamiento y entre personas viviendo en instituciones [120].

Por otra parte, algunos estudios han sugerido que los tratamientos con inhibidores de la bomba de protones (esomeprazol, omeprazol, etc.) podrían predisponer a neumonía adquirida en la comunidad de origen neumocócico [121], aunque estos hallazgos no son consistentes y podrían estar afectados por sesgos [122].

### **3. VACUNAS NEUMOCÓCICAS**

Dos tipos de vacunas neumocócicas están actualmente disponibles: la polisacárida simple y las polisacáridas conjugadas.

Los primeros intentos de desarrollar una vacuna neumocócica efectiva se remontan a 1911, cuando Wright et al. ensayaron una vacuna de neumococos enteros en mineros sudafricanos. En las dos décadas siguientes se descubrió la importancia de los anticuerpos anti-polisacáridos capsulares, lo que fue fundamental para el posterior desarrollo de las vacunas polisacáridas. No obstante, el interés por las vacunas neumocócicas decayó con el advenimiento de la penicilina en la década de 1940, y no fue hasta finales de los 60 cuando se reiniciaron los esfuerzos para desarrollar una vacuna polivalente. Los trabajos de Austrian et al. condujeron al desarrollo de la primera vacuna neumocócica avanzada, una polisacárida que incluía 14 serotipos y que fue aprobada en los EEUU en 1977 [16]. Posteriormente la composición de ésta se

amplió dando lugar a la actual vacuna polisacárida de 23 serotipos (VNP23), autorizada en los EEUU en 1983 y en España en 1999.

No obstante, las vacunas polisacáridas simples como la VNP23 resultan poco eficaces en los niños menores de 2 años, que son uno de los segmentos de la población con mayor riesgo. Esto motivó el desarrollo de las vacunas polisacáridas conjugadas, en las que los polisacáridos capsulares van unidos a una proteína transportadora. La primera de estas vacunas contenía 7 serotipos (vacuna neumocócica conjugada 7-valente, VNC7) y fue autorizada en Europa en 2001. Dos nuevas vacunas conjugadas de mayor valencia fueron autorizadas en 2009, la 10-valente (VNC10) y la 13-valente (VNC13) que, junto con la VNP23, son las que se comercializan actualmente.

### **3.1. Vacuna neumocócica polisacárida 23-valente (VNP23)**

La VNP23 contiene 23 antígenos polisacáridos capsulares purificados de neumococo (serotipos: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F). Estos 23 serotipos son los responsables de aproximadamente el 90% de los casos de ENI [123].

Es la vacuna neumocócica que cubre un mayor número de serotipos, sin embargo, tiene algunas desventajas respecto a las conjugadas. La respuesta inmune a esta vacuna es de tipo timo-independiente (o células T-independiente) por lo que la respuesta es de corta duración, los anticuerpos generados son de escasa afinidad y no genera memoria inmunológica. Es escasamente inmunogénica en los niños menores de 2 años, debido a que a esa edad no han madurado los linfocitos B necesarios para la respuesta timo-independiente [124]. Además, no genera suficiente inmunidad en mucosas, por lo tanto no confiere protección significativa frente a otitis media, sinusitis u otras infecciones de vías respiratorias superiores; y tampoco actúa sobre la colonización nasofaríngea, por lo que no produce protección de rebaño [125, 126].

En los adultos, la VNP23 se ha encontrado clínicamente efectiva y coste-efectiva para reducir el riesgo de ENI [126-129], no obstante los datos son discordantes respecto a la efectividad para prevenir neumonía no bacteriémica

[127, 130, 131]. Una revisión y metanálisis Cochrane de 2013 estimó, a partir de ensayos clínicos controlados, una eficacia frente a ENI del 74% con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de 55% a 86% en la población general. La evidencia fue menos clara en los adultos con enfermedades crónicas, lo que podría ser debido a una eficacia baja o a falta de potencia estadística de los ensayos clínicos incluidos [127]. Por otra parte, en diferentes estudios observacionales la efectividad para prevenir ENI se ha encontrado en un rango de 43% a 81% [128]. En la revisión Cochrane antes mencionada, en el metanálisis de estudios observacionales la efectividad estimada fue del 52% (IC 95%: 39% a 63%) para prevenir ENI en las poblaciones en las que la vacuna se está utilizando actualmente [127].

Ciertas situaciones como la edad avanzada y la inmunodepresión disminuyen la respuesta inmune a esta vacuna, y el nivel de protección que proporciona en determinados grupos de población es todavía controvertido [131]. Los niveles de anticuerpos que genera disminuyen progresivamente tras la vacunación, y en 4 a 7 años se encuentran próximos a los niveles prevacunales [11]. El significado clínico de lo anterior no está bien determinado, pero posiblemente la protección disminuya en los años siguientes a la vacunación y se pierda después de 5 años o más [11, 126]. Por otra parte, la respuesta de anticuerpos tras una segunda dosis es igual o inferior a la producida tras la primera. Este fenómeno conocido como “hiporrespuesta” limita la utilidad de dosis adicionales para conseguir una protección sostenida [11, 124].

Aun con las limitaciones anteriormente mencionadas, en base a su seguridad, eficacia y coste-efectividad, la VNP23 se recomienda en la mayoría de países de Europa, y en los EEUU, para prevenir la ENI en las personas mayores de 2 años con condiciones médicas de riesgo y en todos los mayores de 64 años [19].

En España se recomienda a los grupos de riesgo desde 2001. En Navarra se inició en 2003 una campaña en población institucionalizada, y en 2007 se empezó a recomendar de forma sistemática en todos los mayores de 64 años, a la vez que se reforzó la vacunación de las personas con condiciones médicas de

riesgo, específicamente las incluidas en la Tabla 1 [132]. En Navarra esta vacuna se ha usado básicamente en población adulta.

Tabla 1. Condiciones médicas de riesgo con indicación especial de vacunación antineumocócica.

- 
- Cardiopatía crónica
  - Enfermedad pulmonar crónica
  - Diabetes mellitus
  - Insuficiencia renal crónica
  - Síndrome nefrótico
  - Enfermedad hepática crónica
  - Alcoholismo
  - Fístula de líquido cefalorraquídeo
  - Implante coclear
  - Neoplasia maligna
  - Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
  - Inmunodepresión: incluyendo deficiencia inmune congénita, disfunción esplénica anatómica o funcional, anemia de células falciformes u otras hemoglobinopatías, tratamiento inmunosupresor, transplante de órgano sólido o de médula ósea, etc.
- 

### 3.2. Vacunas neumocócicas conjugadas

#### 3.2.1. Características generales

Las vacunas conjugadas fueron desarrolladas buscando superar las limitaciones asociadas a la respuesta inmune timo-independiente que generan los antígenos polisacáridos puros, particularmente la falta de eficacia en los niños menores de 2 años. En esta segunda generación de vacunas, los polisacáridos neumocócicos están químicamente acoplados a una proteína antigénica transportadora, y de esta forma sí estimulan la respuesta mediada



por los linfocitos T colaboradores (respuesta timo-dependiente) [19, 133]. Por lo tanto, son inmunogénicas a partir de la sexta semana de vida, generan la producción de anticuerpos de alta afinidad por el antígeno, y además inducen memoria inmunológica y una respuesta *booster* tras la administración de nuevas dosis [124, 133, 134].

Las VNC reducen el riesgo de adquirir y portar en nasofaringe serotipos vacunales, aunque también podrían incrementar el riesgo de adquirir serotipos no vacunales, tanto en las personas vacunadas como en sus contactos [135]. Las VNC al actuar sobre la colonización nasofaríngea, principal reservorio de neumococo, afectan a la transmisión de la bacteria en la comunidad, lo que hace que estas vacunas tengan capacidad de producir efectos indirectos en personas no vacunadas [70, 136, 137].

### **3.2.2. Formulaciones e indicaciones de las VNC**

La primera de estas vacunas, la VNC7 (Prevenar®, Pfizer, anteriormente Wyeth Lederle Vaccines S.A.), contenía polisacáridos capsulares purificados de siete serotipos de *S. pneumoniae* (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) conjugados con la proteína CRM<sub>197</sub> (*cross-reactive material 197*), una variante no tóxica de la toxina diftérica que ejerce de proteína transportadora (Figura 4). Fue autorizada para su comercialización en 2000 en los EEUU y en 2001 en Europa. Sus indicaciones finales incluyeron la prevención de ENI, neumonía y otitis media aguda causadas por *S. pneumoniae* en niños de 2 meses a 5 años de edad [138].

Una de las limitaciones de la VNC7 es que los serotipos incluidos no tenían muy buena correspondencia con los serotipos causantes de ENI en los países en desarrollo, que es precisamente donde la carga de enfermedad es más alta. En particular los serotipos 1 y 5, no incluidos en la VNC7, tienen un potencial invasivo alto y son más frecuentes en países en desarrollo [33]. Este hecho, sumado a la preocupación por el reemplazo de serotipos, motivó el desarrollo de las dos nuevas vacunas de valencia ampliada en las que se incluyeron algunos de los serotipos más frecuentes no contenidos en la VNC7.

Figura 4. Serotipos capsulares de *Streptococcus pneumoniae* incluidos en las vacunas neumocócicas conjugadas actualmente autorizadas.

7-valente	4	6B	9V	14	18C	19F	23F						
Proteína CRM <sub>197</sub> (variante no tóxica de toxina diftérica)													
10-valente	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F			
Proteína D derivada de <i>Haemophilus influenzae</i> no tipable				Toxoide tetánico		Toxoide diftérico		Proteína D derivada de <i>Haemophilus influenzae</i> no tipable					
13-valente	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A
Proteína CRM <sub>197</sub> (variante no tóxica de toxina diftérica)													

En azul se presentan las proteínas de conjugación de los diferentes serotipos.

CRM<sub>197</sub>: *cross-reactive material 197*.

La VNC10 (Synflorix®, GlaxoSmithKline Biologicals S.A.) está compuesta por polisacáridos capsulares purificados de diez serotipos de *S. pneumoniae*: los incluidos en la VNC7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) más los serotipos 1, 5 y 7F, cada uno conjugado con una proteína transportadora. El serotipo 18C está conjugado con toxoide tetánico, el 19F con toxoide diftérico y los restantes ocho serotipos con proteína D derivada de *Haemophilus influenzae* no tipable (Figura 4). Fue autorizada en Europa en marzo de 2009 y se comercializa en España desde noviembre del mismo año. Las indicaciones aprobadas para la VNC10 son la prevención de ENI, neumonía y otitis media aguda causadas por *S. pneumoniae* en niños a partir de las 6 semanas hasta los 5 años de edad [138].

La VNC13 (Prevenar13®, Pfizer Inc.), incluye en su composición trece serotipos: los incluidos en la VNC10 más los serotipos 3, 6A y 19A, todos conjugados individualmente con la proteína transportadora CRM<sub>197</sub> de *Corynebacterium diphtheriae* [139] (Figura 4). Fue autorizada en Europa en

diciembre de 2009 y se comercializa en España desde junio de 2010. Actualmente la licencia de la VNC13 abarca la prevención de ENI, neumonía y otitis media aguda causadas por *S. pneumoniae* en niños y adolescentes a partir de las 6 semanas hasta los 17 años de edad, y la prevención de ENI y neumonía neumocócica en adultos mayores de 17 años incluyendo personas de edad avanzada [139].

### **3.2.3. Esquemas de vacunación infantil con VNC**

La vacunación con VNC se ha ido implementando en diferentes países en todo el mundo con diversos esquemas. Los resultados de una revisión sistemática reciente, que incluyó ensayos clínicos y estudios observacionales, apoyan el uso de pautas de serie primaria de 2 dosis más una dosis de refuerzo (2+1) y de serie primaria de 3 dosis con y sin refuerzo (3+1 y 3+0), aunque la mayoría de los datos provienen de estudios realizados en países desarrollados con pautas de 3+1 [140]. Un estudio sugiere que la reducción a largo plazo de la ENI debida a serotipos vacunales tras la introducción de la VNC7, fue ligeramente mayor en los EEUU (esquema 3+1), que en el Reino Unido (esquema 2+1) y en Sydney, Australia (esquema 3+0), en todos los grupos de edad; aunque la reducción de la ENI por cualquier serotipo no difirió entre los tres lugares [141].

Los ensayos clínicos encontraron una eficacia de las VNC mayor con esquemas de 3+1 que con los de 3+0, y los resultados del único estudio observacional que comparó directamente estos dos esquemas también apoyan el uso de la dosis de refuerzo [140].

La ficha técnica de la VNC13 recomienda el esquema de 3+1 y como alternativa, si se administra como parte de un programa de vacunación sistemática, un esquema de 2+1. La primera dosis se administra habitualmente a los dos meses de edad, y el intervalo entre las dosis de la serie primaria debe ser como mínimo de un mes en el esquema de 3+1 y de dos meses en el esquema de 2+1. La dosis de refuerzo se administra entre los 11 y 15 meses de edad [139].

En niños que inician la vacunación entre los 7 y 11 meses se recomiendan 2 dosis, con un intervalo de al menos un mes, seguido de una tercera dosis en el segundo año; en niños que inician la vacunación entre los 12 y 23 meses se recomiendan 2 dosis, con un intervalo de al menos dos meses; y a partir de los 24 meses es suficiente una dosis única [139].

#### ***3.2.4. Seguridad de las VNC en niños***

Previamente a la autorización de la VNC7 se estableció su seguridad en cinco estudios clínicos en los EEUU, en los que alrededor de 18.000 niños, de 6 semanas a 18 meses de edad, recibieron 58.700 dosis de la vacuna [134, 142]. Posteriormente, otros ensayos clínicos obtuvieron resultados de seguridad similares, que fueron corroborados en estudios post-comercialización [142, 143]. De estos últimos, el más grande, que incluyó a más de 162.000 niños en los EEUU, no sugirió ninguna nueva consideración de seguridad que alterase el balance riesgo-beneficio de la vacuna y confirmó un perfil de seguridad favorable [142]. La vigilancia de eventos adversos notificados espontáneamente al fabricante, después de más de 198 millones de dosis distribuidas, apoyó los anteriores hallazgos de seguridad [142].

Una revisión sistemática de 2008 financiada por la OMS, que incluyó un total de 42 estudios de la VNC7 y de otras VNC en investigación, no identificó ningún problema mayor de seguridad [144], aunque si menciona que en dos de los mayores ensayos clínicos, uno de la VNC7 en California [134] y el otro de una formulación 9-valente [145], se observó en los niños vacunados un mayor riesgo de hospitalización por enfermedad reactiva de las vías respiratorias (incluyendo asma) en comparación con el grupo control. No obstante, en el ensayo de California los análisis de los diagnósticos de asma fuera del ámbito hospitalario no corroboraron una asociación con la vacuna [134, 144].

Varios estudios han demostrado que tanto la VNC10 como la VNC13 tienen perfiles de seguridad aceptables y similares al de la VNC7 cuando se administran en niños [146-148]. Un metanálisis reciente evaluó la seguridad de la VNC13 integrando datos de 13 ensayos clínicos realizados en nueve países de

Europa, Norte América y Asia, en los que se administraron aproximadamente 15.000 dosis de VNC13 a 4.729 niños de 6 semanas a 15 meses de edad. El grupo control, 2.760 niños, recibió VNC7. Las reacciones locales y sistémicas, así como los eventos adversos, se compararon entre los dos grupos. Los autores concluyeron que la VNC13 tiene un perfil de seguridad favorable similar al de la VNC7 [148].

Las reacciones locales asociadas a la administración de VNC son comunes, pero por lo general leves y de resolución espontánea. Las más frecuentes tras la administración de VNC13 en niños son: sensibilidad (>50%), enrojecimiento (>20%) e inflamación (>20%) en el sitio de la inyección. La frecuencia de estas reacciones generalmente es menor tras la primera dosis y mayor tras la dosis de refuerzo. Las reacciones sistémicas más frecuentes con la VNC13 en niños son: irritabilidad (>70%), disminución del apetito (>40%), disminución del sueño (>40%), incremento del sueño (>40%) y fiebre (>20%). La fiebre generalmente es leve, no mayor de 39 °C, y se presenta fiebre alta, mayor de 40°C, en ≤0,3% de los niños con cualquier dosis [139, 148].

No se han observado interferencias de la VNC13 en la inmunogenicidad de otras vacunas del calendario infantil administradas concomitantemente [147].

### ***3.2.5. Eficacia de las VNC en la prevención de la ENI en niños***

La *eficacia* de una vacuna se define como el porcentaje de reducción de la incidencia de enfermedad en un grupo vacunado comparado con un grupo no vacunado, bajo condiciones ideales. Típicamente se evalúa antes de la autorización de la vacuna mediante ensayos clínicos controlados aleatorizados. La eficacia es una característica necesaria, pero no suficiente para asegurar la efectividad de la vacuna en las distintas poblaciones en las que se vaya a emplear [149].

Previamente a la autorización de la VNC7 se llevaron a cabo ensayos clínicos aleatorizados evaluando su seguridad, inmunogenicidad y eficacia en niños menores de 2 años. El ensayo más grande incluyó un total de 37.868 niños en California y reportó una eficacia para la prevención de ENI causada por

serotipos vacunales del 97% (IC 95%: 83% a 100%) en el grupo de niños completamente vacunados [134]. Otro ensayo clínico aleatorizado se realizó en 8.292 niños nativos americanos, cuyas tasas de incidencia de ENI se encuentran entre las más altas del mundo. En el análisis por protocolo, la eficacia de la VNC7 para la prevención de ENI por serotipos vacunales fue del 77% (IC 95%: -9% a 95%) [143].

Una revisión Cochrane de 2009 sobre la eficacia de las VNC, incluyendo principalmente ensayos clínicos de la VNC7 aunque también de formulaciones en investigación de 9 y de 11 valencias, con un total de 113.044 niños menores de 2 años estimó una eficacia del 80% (IC 95%: 58% a 90%) frente a ENI causada por serotipos vacunales [150].

Para las autorizaciones de la VNC10 y la VNC13, a diferencia de lo ocurrido con la VNC7, no se exigieron ensayos clínicos de eficacia frente a ENI. En cambio, fueron aprobadas en base únicamente a estudios de seguridad e inmunogenicidad, esta última teniendo en cuenta criterios serológicos definidos por la OMS que serían suficientes para predecir eficacia [151]. Se llevaron a cabo ensayos de no inferioridad respecto a la VNC7 usando *end points* serológicos, ya que ensayos de no inferioridad con *end points* clínicos hubiesen resultado demasiado costosos por requerir tamaños muestrales muy grandes.

Los ensayos realizados demostraron perfiles de inmunogenicidad de la VNC10 y la VNC13 similares a los de la VNC7 para la mayoría de los siete serotipos comunes, y perfiles favorables para la mayoría de los serotipos adicionales [146]. En el caso de la VNC13, los parámetros de inmunogenicidad han sido favorables para al menos cinco de los seis serotipos adicionales, teniendo en cuenta que se encontró una respuesta anamnésica atenuada para el serotipo 3 en cinco de 14 estudios [147].

La eficacia clínica de la VNC10 frente a la ENI ha sido posteriormente demostrada en ensayos clínicos controlados aleatorizados. Primero en un ensayo de fase III/IV realizado en Finlandia (estudio FinIP), con 30.500 niños reclutados antes de los 7 meses de edad, en el que la eficacia de esta vacuna frente a los serotipos vacunales fue del 100% (IC 95%: 83% a 100%) con la pauta de 3+1, y del 92% (IC 95%: 58% a 100%) con la pauta de 2+1 [152].

Más recientemente, un ensayo clínico de fase III realizado en Argentina, Panamá y Colombia (estudio COMPAS), con cerca de 24.000 niños, usando la pauta de 3+1, encontró una eficacia de la VNC10 frente a la ENI por serotipos vacunales del 100% (IC 95%: 77% a 100%) [153].

### ***3.2.6. Efectos de la vacunación. Conceptos generales.***

Una vez que una vacuna es autorizada e introducida en una población, se requieren estudios post-comercialización para evaluar sus efectos cuando se usa bajo condiciones de campo, es decir, en las condiciones reales o habituales propias de la práctica clínica diaria y de los programas sanitarios.

En epidemiología, el *efecto* de una exposición se define como la magnitud del cambio en una enfermedad, o en otro resultado en salud, causado por la exposición. En el caso de las vacunas se pueden distinguir dos niveles de exposición:

a) La exposición a la vacuna a nivel individual, cuyo efecto se mide en las personas vacunadas [154, 155].

b) La exposición al programa de vacunación a nivel poblacional, que puede modificar la transmisión del patógeno en el conjunto de la población, y por tanto, sus efectos se podrían observar tanto en personas vacunadas como en no vacunadas [154, 155].

También se distinguen diferentes tipos de efectos vacunales, aunque hay ambigüedad en los conceptos y terminología encontrados en la literatura. Por este motivo, se exponen aquí los conceptos seguidos en el presente estudio, que son los propuestos en el trabajo seminal de Halloran et al. [154, 155] y recomendados recientemente por otros autores [156] (Figura 5).

a) El *efecto directo* es el efecto de la exposición a la vacuna a nivel individual. Se evalúa comparando la incidencia de enfermedad entre individuos vacunados y no vacunados pertenecientes a la misma población y por tanto expuestos al mismo programa de vacunación, es decir con la misma proporción de personas vacunadas en el entorno, de forma que en la comparación se

“anula” el efecto poblacional del programa y así se mide sólo el efecto de la exposición individual a la vacuna.

Un concepto estrechamente relacionado es el de la *efectividad vacunal*, con frecuencia usado para referirse al efecto directo, y que se define como la capacidad de la vacuna para proporcionar protección frente a la enfermedad cuando se usa bajo condiciones de campo [149]. La mayoría de los estudios de efectividad que se encuentran en la literatura sólo evalúan el efecto directo y estos dos términos se suelen utilizar indistintamente, aunque en un sentido más amplio el efecto indirecto también contribuiría a la efectividad.

b) El *efecto indirecto* es el efecto de la exposición poblacional al programa de vacunación, que se produce como resultado de la reducción en la transmisión del patógeno en la población. Se mide en las personas no vacunadas.

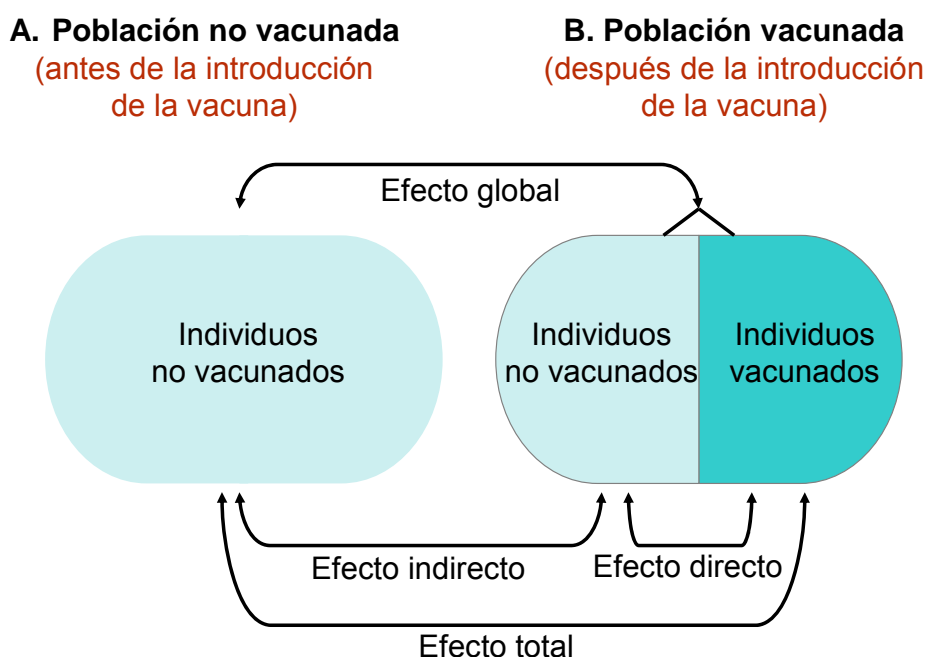
c) El *efecto total* es el efecto tanto de haber sido vacunado como de estar en una población expuesta al programa de vacunación, en otras palabras, es la combinación de los efectos directo e indirecto en personas vacunadas.

d) El *impacto* (denominado por Halloran et al. “*efecto global*”) es el efecto del programa de vacunación en el conjunto de la población, vacunados y no vacunados. Tanto el efecto total en los vacunados como el efecto indirecto en los no vacunados contribuyen al impacto. Se suele expresar como el porcentaje de reducción de la incidencia de enfermedad en una población, comparando la incidencia entre periodos antes y después de la vacunación [156].

El impacto, así como el efecto indirecto y el total, dependen de las características intrínsecas de la vacuna, y también de las características del programa de vacunación, tales como la cobertura vacunal alcanzada y los grupos diana de la vacunación [118].



Figura 5. Tipos de efectos vacunales y elección de los grupos de comparación para evaluarlos.



Adaptado de Halloran et al; Am J Epidemiol 1997 [155].

### 3.2.7. Efectos de la vacunación infantil con VNC en la prevención de la ENI

Los efectos de las VNC sobre la incidencia de ENI están determinados en gran parte por la cobertura de serotipos, es decir, por la correspondencia entre los serotipos contenidos en la vacuna y los serotipos circulantes causantes de enfermedad en la población [59, 149, 157].

Una revisión sistemática de la distribución de serotipos causantes de ENI a nivel mundial, estimó que en menores de 5 años antes de la introducción de la VNC7 la proporción de casos de ENI debidos a los serotipos incluidos en esta vacuna era  $\geq 49\%$  en todas las regiones definidas por las Naciones Unidas, con una variación regional importante (entre 49% y 82%), y la cobertura de serotipos más alta se observó en Norte América seguida de Europa [33]. La correspondiente cobertura de serotipos de la VNC10 y de la VNC13 fue  $\geq 70\%$

en todas las regiones, presentando menor variabilidad regional en comparación con la VNC7 (rango para la VNC10 de 70%–84% y para la VNC13 de 74%–88%) [33].

La introducción de la VNC7 en el calendario de vacunación infantil de diferentes países fue seguida de una disminución en la tasa de ENI en los menores de 5 años, la población diana de la vacunación, y en algunos casos también en grupos de edad no vacunados atribuible al efecto indirecto [73, 136, 158, 159]. En los niños, las reducciones observadas fueron de entre el 37% y el 80%, variando según estudios y países [59]. En general, el impacto fue más alto en Norte América [73, 158, 160] que en Europa y en otros continentes [161-165], y esa variabilidad se puede explicar principalmente por las diferencias regionales en la cobertura de serotipos [59].

En un metanálisis, que incluyó datos de vigilancia en menores de 5 años de 21 poblaciones de diferentes países, se estimó un riesgo relativo (RR) de ENI por cualquier serotipo de 0,49 (IC 95%: 0,35 – 0,68) en la comparación de las tasas observadas al séptimo año tras la introducción de la VNC7 respecto a las tasas esperadas sin la vacunación; en otras palabras, la reducción de la tasa global de ENI fue del 51% [166].

Los descensos antes mencionados se produjeron a pesar de que en la mayoría de países donde se introdujo la VNC7, pasados dos a tres años empezaron a observarse incrementos en las tasas de incidencia de ENI causada por serotipos no incluidos en esta vacuna [70, 166, 167]. En el séptimo año post-VNC7 estas tasas eran 2,8 veces las tasas esperadas sin vacunación según el mismo metanálisis (RR 2,81; IC 95%: 2,12 – 3,71), aunque la magnitud de estos incrementos varió entre regiones [166]. Entre los serotipos que más se incrementaron se encuentran el 19A, el 1 y el 7F [59]. Estos cambios se han atribuido en gran parte a un fenómeno de reemplazo de serotipos inducido por la vacuna, en el que serotipos no vacunales ocupan el nicho ecológico que antes ocupaban los serotipos vacunales [70, 167]. Este fenómeno ha sido bien documentado en la colonización nasofaríngea por medio de ensayos clínicos y de estudios observacionales [135, 168, 169]. Factores como las características biológicas de las cepas y la resistencia a antibióticos pueden influir en qué

serotipos, entre los no vacunales, se incrementan ocupando el nicho ecológico liberado tras la vacunación [167].

En países como los EEUU, donde antes de la introducción de la VNC7 había incidencias bajas de enfermedad por serotipos no vacunales, el incremento de casos debidos a estos serotipos, en números absolutos, fue pequeño en relación al gran descenso en el número de casos debidos a serotipos vacunales, resultando en un descenso neto sustancial en la tasa de ENI [158]. Sin embargo en otros lugares, incluyendo Navarra y Cataluña, el reemplazo de serotipos fue más importante y redujo en mayor grado la efectividad y el impacto de la VNC7 [87, 161, 162, 170-172]. En respuesta a este fenómeno de reemplazo, varios de los serotipos que se volvieron más frecuentes en la era de la VNC7 fueron incluidos entre los adicionales de la VNC13.

En el momento en que se planteo la realización del presente trabajo, se contaba con muy pocos datos sobre los efectos de la vacunación con la VNC13.

### ***3.2.8. Disponibilidad y uso de las VNC en Navarra***

Las vacunas VNC7, VNC10 y VNC13 empezaron a estar disponibles en las farmacias en junio de 2001, noviembre de 2009 y junio de 2010, respectivamente. La VNC13 sustituyó a la VNC7 y desde entonces predomina su uso, mientras que la VNC10 ha tenido un uso muy limitado en Navarra.

A fecha de cierre de los análisis de este estudio (diciembre de 2014), las VNC aún no habían sido incluidas en el calendario oficial de vacunaciones de Navarra ni del resto de España, salvo en la Comunidad de Madrid donde estuvieron en el calendario entre noviembre de 2006 y julio de 2012; y en Galicia y el País Vasco donde están incluidas desde 2011 y 2014, respectivamente.

Desde 2001 estas vacunas han estado financiadas por el sistema público para niños con condiciones médicas de riesgo (detalladas anteriormente en la Tabla 1) incluyendo: enfermedad crónica cardiovascular, respiratoria o hepática, fístula de LCR, diabetes, cáncer, insuficiencia renal crónica, síndrome

nefrótico, disfunción esplénica, hemoglobinopatías, infección por el VIH, inmunodepresión, etc. [173].

Al no estar en el calendario de vacunaciones, salvo en los niños con factores de riesgo el coste de las VNC recae sobre las familias. A pesar de ello, y ya que la Asociación Española de Pediatría recomienda la vacunación con VNC a todos los niños menores de 5 años [174], la proporción de niños en esta edad vacunados en Navarra se ha ido incrementando progresivamente a través del mercado privado [161]. Los padres adquieren la vacuna en farmacias con la receta del pediatra y su administración se realiza en los centros de Atención Primaria, donde cada dosis que se administra es registrada en la historia clínica informatizada del niño.

Ha medida que las indicaciones aprobadas de la VNC13 han sido ampliadas a diferentes grupos de edad, se ha abierto la posibilidad de que niños mayores de 5 años y adultos también reciban esta vacuna. La licencia de uso se amplió en julio de 2012 a mayores de 50 años, en diciembre de 2012 a niños mayores y adolescentes hasta los 17 años y en julio de 2013 a adultos de 18 a 49 años [139]. Además, a partir de 2013 el sistema público también financia esta vacuna a adultos con determinadas condiciones médicas, básicamente a inmunocomprometidos [173]. No obstante, a fecha de cierre del estudio el uso de la VNC13 en niños mayores y adultos ha sido mínimo.

## **II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO E HIPÓTESIS DE TRABAJO**



## 1. Justificación del estudio

*S. pneumoniae* sigue siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad. La vacuna neumocócica conjugada con la que se tiene mayor experiencia hasta el momento, la VNC7, ha demostrado alta eficacia y efectividad para prevenir casos de ENI por serotipos incluidos en su composición. Sin embargo, la efectividad frente a la ENI por todos los serotipos ha variado ampliamente entre regiones debido, en gran parte, a diferencias geográficas en la distribución de serotipos [59].

En Navarra, antes de la introducción de la VNC7, menos del 50% de los casos de ENI en menores de 5 años eran causados por serotipos contenidos en esta vacuna, y tras su introducción se produjo pronto un reemplazo por serotipos no vacunales tanto en niños como en adultos. En consecuencia, la efectividad directa de la VNC7 fue baja y el impacto muy limitado, como se ha señalado en estudios anteriores [64, 161, 170].

En 2009 y 2010 empezaron a estar disponibles dos nuevas vacunas conjugadas de mayor valencia: la VNC10 y la VNC13; esta última sustituyó a la VNC7 y ha tenido un amplio uso en los menores de 2 años en Navarra, siendo por lo tanto necesario conocer sus efectos en la población. El impacto y la efectividad de una vacuna son parámetros fundamentales en la toma de decisiones sobre su incorporación en el calendario oficial de vacunaciones.

Las dos nuevas VNC fueron aprobadas para su comercialización para la prevención de la ENI en base únicamente a estudios de seguridad e inmunogenicidad, sin datos de eficacia, por lo que la monitorización de su efectividad mediante estudios post-comercialización es particularmente importante. Además, ya que es esperable que el amplio uso de estas vacunas, en Navarra concretamente de la VNC13, altere la distribución de los serotipos de *S. pneumoniae*, es necesario monitorizar los cambios en los patrones epidemiológicos de la enfermedad neumocócica.

Hasta la fecha, julio de 2015, hay muy pocos estudios publicados sobre la efectividad directa de la VNC13 en la prevención de la ENI y, salvo uno, la han estudiado sólo frente a los serotipos vacunales [175-177]. Las VNC también

pueden reducir la incidencia de ENI entre personas no vacunadas como resultado de una reducción en la transmisión [70, 72, 74, 136, 137, 178]. Este efecto indirecto se ha estudiado en grupos de edad no vacunados, pero no hay estudios publicados que lo hayan evaluado en los niños menores de 5 años, población diana de la vacunación.

Por todo lo expuesto, el estudio de los diferentes efectos de la vacunación infantil con VNC13 propuesto en el presente trabajo es pertinente, y resulta de gran interés no solamente local, sino también nacional e internacional, ya que es importante disponer de evaluaciones en una amplia variedad de ámbitos geográficos y situaciones epidemiológicas, resultando además útil para informar la toma de decisiones en políticas de vacunación.

## **2. Hipótesis de trabajo**

La VNC13 es efectiva para la prevención de la ENI en niños menores de 5 años.

Además del efecto directo en los individuos vacunados, esta vacuna tiene capacidad de proporcionar protección a población no vacunada a través del efecto indirecto.

Tras el cambio de la VNC7 por la VNC13 en la vacunación infantil, la incidencia de ENI en Navarra ha descendido, tanto en los niños vacunados, como en los no vacunados y en los adultos.

El uso extendido de la VNC13 ha provocado cambios en las características y patrón epidemiológico de esta enfermedad.



### **III. OBJETIVOS**



## 1. Objetivo general

El objetivo de este trabajo es evaluar el impacto de la vacunación infantil con la VNC13 sobre la epidemiología de la ENI en la población de Navarra de todas las edades, y evaluar los efectos directo, indirecto y total de la VNC13 en los niños menores de 5 años.

## 2. Objetivos específicos

I. Evaluar el impacto de la vacunación infantil con la VNC13 en términos de cambios en la incidencia de ENI, en la presentación clínica, en la gravedad de la enfermedad, en las tasas de hospitalización y mortalidad por ENI, y en el patrón de serotipos causantes de ENI; tanto en los niños menores de 5 años como en el resto de la población de Navarra, teniendo en cuenta los cambios previamente producidos tras la introducción de la VNC7.

II. Estimar el efecto indirecto o “efecto rebaño” de la VNC13 sobre la incidencia de ENI causada por serotipos vacunales, por serotipos no vacunales y por todos los serotipos, en los niños menores de 5 años no vacunados.

III. Estimar el efecto total de la VNC13 sobre la incidencia de ENI causada por serotipos vacunales, por serotipos no vacunales y por todos los serotipos en los niños menores de 5 años vacunados.

IV. Determinar el efecto directo (*efectividad*) de la VNC13 en la prevención de ENI causada por serotipos vacunales y por todos los serotipos, así como el posible efecto directo sobre el riesgo de ENI por serotipos no vacunales, en los niños menores de 5 años vacunados.



## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**



## 1. Diseños y población de estudio

Para alcanzar los objetivos planteados se emplearon tres diseños de estudio:

- Estudio descriptivo poblacional de comparación de periodos con diferente disponibilidad y uso de las VNC para evaluar su impacto (objetivo I). La población de estudio fue la residente en Navarra de todos los grupos de edad, y el periodo de estudio fue el 2001-2013.
- Estudio de cohortes poblacionales para la evaluación de los efectos indirecto y total (objetivos II y III). Se incluyeron los niños menores de 5 años y el seguimiento se extendió de 2001 a 2014.
- Estudio de casos y controles anidado en la cohorte para la evaluación del efecto directo (objetivo IV). Los casos fueron los niños menores de 5 años con diagnóstico de ENI en el periodo de disponibilidad de la VNC13 (julio de 2010 a diciembre de 2014), y los controles se eligieron de la población, apareados con los casos por edad, zona de residencia y pediatra.

Según datos a 1 de enero de cada año del padrón elaborado por el Instituto Nacional de Estadística, la población de Navarra pasó de 556.263 habitantes en 2001 a 640.790 en 2014, entre los que había 24.139 y 33.640 niños menores de 5 años, respectivamente [179].

El Servicio Navarro de Salud – Osasunbidea (SNS-O), es el organismo encargado de las prestaciones sanitarias públicas del Sistema Nacional de Salud en Navarra, y cubre aproximadamente al 97% de la población.

## 2. Vigilancia de la ENI en Navarra

El presente estudio está enmarcado en la vigilancia epidemiológica de la ENI en Navarra, puesta en marcha en octubre de 2000 y que se gestiona y coordina por el Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra (ISPLN).

Esta vigilancia es activa y de base poblacional. Todos los laboratorios de microbiología de hospitales públicos y privados notifican al ISPLN los casos de

*S. pneumoniae* detectado en cualquier muestra de un sitio corporal normalmente estéril. El Servicio de Microbiología Clínica del Complejo Hospitalario de Navarra, desde 2011 ha pasado a ser el laboratorio de referencia de toda la red asistencial pública, y la notificación de los casos se realiza de forma automatizada. Los servicios de medicina preventiva de los hospitales también notifican los casos y recogen las variables epidemiológicas básicas. Esta doble notificación, clínica y de laboratorio, contribuye a una alta exhaustividad y ofrece un continuo control de calidad de la vigilancia. En el ISPLN se comprueban los criterios definitorios de caso, se eliminan duplicados y se completan los datos clínicos y epidemiológicos.

Al final de cada año se revisa el Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria (CMBD) de Navarra, para buscar posibles casos adicionales de ENI y, si los hubiera, incorporarlos al registro de vigilancia. Esta búsqueda permite también evaluar la exhaustividad de la notificación de los casos con ingreso hospitalario, que ha sido del 100% en los años estudiados. En otras palabras, la revisión del CMBD no detectó casos de ENI que hubieran escapado a la vigilancia epidemiológica.

Los aislamientos de neumococo son enviados al laboratorio nacional de referencia del Instituto de Salud Carlos III de Majadahonda, para su serotipado mediante la reacción de Quellung o la técnica de dot blot [45]. El serotipo 6C, descubierto recientemente [28], es sistemáticamente distinguido del 6A mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) desde 2010. Los aislamientos de años anteriores que habían sido clasificados como 6A fueron reanalizados retrospectivamente y corregidos si era el caso.

### 3. Fuentes de datos

#### *Fuentes de datos sociodemográficos*

- Base de datos de la tarjeta individual sanitaria. A partir de ella se definió la población cubierta por el SNS-O y se obtuvieron variables de identificación y sociodemográficas (fecha de nacimiento, sexo, domicilio de residencia, número de convivientes, presencia de niños menores de 5 años en el hogar).



- Base de datos de prestaciones farmacéuticas. Se utilizó para obtener la categoría de aportación farmacéutica asignada a los casos y controles, que se usó para clasificar el nivel parental de ingresos.

#### *Fuente de datos sobre vacunación*

- Registro de vacunaciones de Navarra. Es un registro poblacional de tipo nominal, que está integrado en la historia clínica informatizada de atención primaria, por lo que se actualiza de forma continua [180]. Recoge datos de todas las dosis de vacunas recibidas por cada persona, incluyendo las adquiridas en el mercado privado. A partir de esta fuente se obtuvieron la historia individual de vacunación y las coberturas de vacunación en la población.

#### *Fuentes de datos de los casos de ENI*

- Registro de vigilancia de enfermedades de declaración obligatoria en su apartado correspondiente a la ENI. De él se obtuvieron los casos, así como los datos clínicos y de laboratorio relativos al episodio de ENI.
- Informes del laboratorio nacional de referencia del Instituto de Salud Carlos III, que aportaron el serotipo de las cepas de neumococo aisladas.

#### *Fuentes de datos clínicos*

- Base de datos de la historia clínica informatizada de atención primaria (OMI-AP/ATENEA). Aportó datos sobre las condiciones médicas subyacentes de riesgo para ENI y sobre el uso de servicios de los casos y los controles.
- Base de datos del CMBD. Se usó para obtener datos sobre condiciones médicas subyacentes y antecedentes perinatales de los casos y los controles.

## **4. Definiciones de caso, formas clínicas y categorías de serotipos**

- Caso de ENI.

Se utilizó la definición de caso de ENI recomendada por la Comisión Europea desde 2008 [58], que también ha sido adoptada a nivel nacional [181],

considerando caso de ENI a todo paciente con al menos uno de los siguientes tres criterios de laboratorio:

- Aislamiento de *S. pneumoniae* de un sitio corporal normalmente estéril.
- Detección de ácido nucleico (p. ej. por PCR) de *S. pneumoniae* en un sitio corporal normalmente estéril.
- Detección de antígeno de *S. pneumoniae* en un sitio corporal normalmente estéril.

A esta definición le precedió la de la Comisión Europea de 2002 que, a diferencia de la de 2008, no consideraba la detección de antígeno como confirmatoria sino como criterio de caso probable [182].

A medida que ha habido avances en los métodos de detección de ácido nucleico (PCR) y de antígeno para el diagnóstico de ENI, se ha incrementado su uso en la práctica clínica como métodos adicionales al cultivo. Antes de 2007, todos los casos registrados por el sistema de vigilancia estaban confirmados mediante cultivo. Entre 2007 y 2013, un 5% de los casos registrados fueron negativos en el cultivo y confirmados por al menos una de las otras dos técnicas. Por lo anterior, y con el fin de mantener la comparabilidad a lo largo del tiempo, los pocos casos confirmados por técnicas diferentes al cultivo se excluyeron de los análisis en los que se hacen comparaciones entre periodos (objetivos I, II y III).

Solamente se incluyó un episodio de ENI por paciente, a menos que hubiese más de 30 días entre las fechas de las muestras clínicas o que los serotipos aislados fuesen diferentes.

Se consideraron hospitalizados los ingresos de más de 24 horas o con fallecimiento del paciente.

- Formas clínicas de la ENI.

*Meningitis* fue definida como detección de *S. pneumoniae* en LCR, o un diagnóstico clínico de meningitis por los médicos responsables junto con detección de *S. pneumoniae* en sangre.

*Neumonía* se definió como detección de *S. pneumoniae* en líquido pleural o en sangre con diagnóstico clínico o radiológico de neumonía por los médicos responsables.

Se consideró *neumonía complicada* cuando el diagnóstico incluía empiema pleural, absceso pulmonar, neumonía necrotizante, o efusión paraneumónica complicada que hubiese requerido drenaje con tubos de toracostomía, decorticación pulmonar o neumonectomía parcial o total.

*Bacteriemia* fue definida como detección de *S. pneumoniae* en sangre sin un síndrome clínico distintivo.

Bajo la categoría de *otras formas de ENI* se agruparon los casos con detección de *S. pneumoniae* en muestras invasivas diferentes de sangre, LCR o líquido pleural, tales como las de líquido sinovial o peritoneal.

#### - Categorías de serotipos.

Los serotipos de neumococo se clasificaron en categorías en función de su inclusión en la composición de las diferentes vacunas:

- Serotipos de la VNC7: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F
- Serotipos de la VNC10: serotipos de la VNC7 más 1, 5 y 7F
- Serotipos de la VNC13: serotipos de la VNC10 más 3, 6A y 19A
- Serotipos adicionales de la VNC13 (incluidos en VNC13 y no en VNC7): 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A.
- Serotipos no VNC13: cualquier serotipo no incluido en la VNC13. Esta categoría incluye las cepas no tipables.
- Serotipos sólo en VNP23 (incluidos en VNP23 y no en VNC13): 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F y 33F.

## 5. Historia de vacunación

La historia individual de vacunación antineumocócica de todos los sujetos incluidos en el estudio se obtuvo del registro de vacunaciones de Navarra. Las dosis de vacunas sólo se tuvieron en cuenta a partir de 15 días tras su administración, cuando se considera que ya hay protección.

De acuerdo con el esquema de 3+1 dosis de VNC recomendado por la Asociación Española de Pediatría [174], se consideró que un niño estaba completamente vacunado si había recibido:

- 3 dosis, en el caso de que hubiese iniciado la vacunación entre los 2 y los 6 meses de edad;
- 2 dosis, en el caso de que hubiese iniciado entre los 7 y los 23 meses de edad; y
- 1 dosis, cuando el comienzo de la vacunación hubiese sido a los 24 meses de edad o posterior.

Además, en los niños que hubiesen iniciado la vacunación antes de los 12 meses se requería una dosis de refuerzo en el segundo año de vida.

*Fallo vacunal.* Se definió como fallo de la VNC13 el diagnóstico de ENI causada por un serotipo incluido en la VNC13, en un niño que hubiese recibido un esquema completo de esta vacuna.

En la estimación de las coberturas vacunales en la población por tipo de VNC, a los niños que hubiesen recibido más de un tipo de vacuna se les tuvo en cuenta sólo la de mayor valencia recibida.

## 6. Variables

A continuación se listan las principales variables utilizadas.

- Variables demográficas básicas: edad y sexo.
- Historia de vacunación antineumocócica: tipos de vacuna, número de dosis y fechas.
- Variables sobre el episodio de ENI
  - Fecha de inicio de los síntomas.
  - Datos microbiológicos: método de diagnóstico y serotipo de *S. pneumoniae*.
  - Presentación clínica (meningitis, bacteriemia, neumonía y otras).

- Variables relacionadas con la gravedad y la evolución clínica: hospitalización, tiempo de estancia hospitalaria, ingreso en una unidad de cuidados intensivos, complicaciones de las neumonías, shock séptico, y resultado al alta hospitalaria (curación sin secuelas, secuelas, muerte por la ENI y muerte por otra causa).
- Condiciones médicas subyacentes asociadas a mayor incidencia o gravedad de la ENI
  - cardiopatía crónica
  - enfermedad pulmonar crónica (excluyendo asma)
  - diabetes mellitus
  - abuso de alcohol
  - enfermedad hepática crónica
  - insuficiencia renal crónica
  - síndrome nefrótico
  - fístula de líquido cefalorraquídeo
  - implante coclear
  - neoplasia maligna
  - inmunodepresión (incluyendo deficiencia inmune congénita, disfunción esplénica anatómica o funcional, infección por el VIH, anemia de células falciformes u otras hemoglobinopatías, tratamiento inmunosupresor, trasplante de órgano sólido o de médula ósea, etc).
- Variables adicionales del estudio de casos y controles: pediatra, municipio y zona de residencia, número de convivientes, presencia de otros niños menores de 5 años en el hogar, nivel parental de ingresos (<18.000 y  $\geq$ 18.000 euros/año), número de visitas a atención primaria en los 12 meses previos, historia de vacunación con vacuna conjugada frente a meningococo C y antecedentes perinatales. Estos últimos incluyeron prematuridad, definida como nacimiento antes de las 37 semanas de gestación; y bajo peso al nacer, definido como nacimiento con menos de 2.500 gramos.

## 8. Métodos específicos de cada objetivo

### 8.1. Estudio de impacto (objetivo I)

Se llevó a cabo un estudio descriptivo poblacional, en el que se incluyeron los casos de ENI confirmados por cultivo durante el periodo 2001-2013, en niños y adultos residentes en Navarra.

Para evaluar los cambios producidos en la incidencia y características de la ENI, se definieron tres periodos en base a la disponibilidad y uso de las VNC en la población pediátrica:

- 2001-2003, cuando el uso de VNC7 era muy limitado
- 2004-2009, periodo en el que se extendió el uso de la VNC7 y
- 2010-2013, cuando la VNC7 fue sustituida por la VNC13

Se analizó la incidencia global de ENI, así como por categoría de serotipo y por presentación clínica, para el conjunto de la población y por grupos de edad. Como denominadores para el cálculo de las tasas, se usaron los datos de la población residente en Navarra a 1 de enero de cada año según el padrón del Instituto Nacional de Estadística [179]. Se estimaron las tasas de incidencia media anual de ENI en cada uno de los tres periodos, y se calculó el porcentaje de cambio en las tasas mediante la diferencia relativa entre un periodo y el anterior:

- 2004-2009 con respecto a 2001-2003

$$\text{Porcentaje de cambio} = \frac{\text{Tasa}_{2004-2009} - \text{tasa}_{2001-2003}}{\text{tasa}_{2001-2003}} \times 100$$

- 2010-2013 con respecto a 2004-2009

$$\text{Porcentaje de cambio} = \frac{\text{Tasa}_{2010-2013} - \text{tasa}_{2004-2009}}{\text{tasa}_{2004-2009}} \times 100$$

Para calcular las tasas específicas por categoría de serotipo, se asumió que la distribución de serotipos en los casos no serotipados era proporcional a la distribución en los casos serotipados del mismo periodo y grupo de edad, y en base a esta asunción se imputó la categoría de serotipo en los casos no serotipados (13% de todos los casos y 5% de los casos en menores de 5 años). Esta imputación ha sido comúnmente utilizada en los estudios de impacto de las VNC con el fin de evitar una infraestimación de las tasas [70, 158, 159]. Para verificar los resultados, se realizaron análisis de sensibilidad incluyendo sólo los casos con serotipo conocido.

Las características clínicas de los casos, la gravedad y condiciones médicas subyacentes, así como la distribución de serotipos específicos fueron comparadas entre periodos.

Como análisis complementario del estudio de impacto, y siguiendo el método descrito en otros estudios [72, 158], se estimó el número de casos prevenidos en los periodos de uso de la VNC7 y de la VNC13, asumiendo que, en ausencia de vacunación, las tasas de incidencia encontradas en el periodo basal (2001-2003) en los niños no vacunados y en los adultos habrían continuado hasta 2013. Esas tasas basales se aplicaron a los denominadores de población de cada año, desde 2004 hasta 2013, para obtener el número de casos esperados en ausencia de vacunación. El número de casos de ENI prevenidos se calculó mediante la diferencia entre el número de casos esperados y los observados en el mismo año y grupo de edad. Para estimar el número de hospitalizaciones y de muertes por ENI prevenidas, se aplicaron, respectivamente, las proporciones de hospitalización y de letalidad del periodo basal al número de casos de ENI prevenidos. Aunque no hubo defunciones en niños, contemplamos la posibilidad de mortalidad en los casos pediátricos; por ello, en los niños menores de 5 años la proporción de letalidad que se aplicó fue la descrita en la literatura (2% en menores de 2 años y 1% en niños de 2-4 años) [74].

Finalmente, se estimó el número de niños vacunados, y el coste aproximado de las dosis administradas, por cada caso, hospitalización y muerte prevenidos

en cada periodo. Sólo se tuvo en cuenta el coste de las dosis de vacuna, sin incluir los costes de su administración ni el de posibles efectos adversos. Como coste de cada dosis se consideró el precio de venta al público con IVA (impuesto sobre el valor añadido), según el tipo de VNC y teniendo en cuenta que se registró una ligera reducción del precio de la VNC13 en 2012 [183].

En las comparaciones de las tasas de incidencia se usó la prueba exacta mid-p de dos colas. Las proporciones fueron comparadas mediante la prueba de  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher, según fuera más apropiado. Las variables continuas se describieron con la mediana y rango intercuartílico, y se compararon mediante la prueba U de Mann-Whitney.

## ***8.2. Estudio de cohortes poblacional (objetivos II y III)***

Para evaluar los efectos vacunales indirecto y total se llevó a cabo un estudio de cohortes poblacional con seguimiento durante 2001-2014. Se incluyeron los niños menores de 5 años que hubiesen tenido cobertura sanitaria por el SNS-O desde su nacimiento hasta su quinto cumpleaños, el final del seguimiento a 31 de diciembre de 2014 o la fecha de fallecimiento, lo que hubiese ocurrido primero. Los casos con cultivo negativo fueron excluidos con el fin de mantener la comparabilidad en el tiempo.

Se comparó la incidencia de ENI entre las cohortes de niños definidas por su estado de vacunación con VNC. Como denominadores para el cálculo de las tasas se usó el número de personas-año a riesgo en cada cohorte. Las dosis de VNC se consideraron sólo a partir de 15 días tras su administración y los primeros 14 días después de recibir la primera dosis no se incluyeron en el análisis.

Se realizaron análisis de regresión de Cox para estimar los hazard ratios (HR), con sus respectivos IC 95%. La edad en días se usó como la escala de tiempo subyacente, de manera que todos los modelos están inherentemente ajustados por edad. El momento de entrada en el periodo de observación "entry time", se definió como la edad a 1 de enero de 2001 ó 75 días de edad si ésta se alcanzaba en una fecha posterior. Se definió esta edad mínima de 75



días con el fin de incluir sólo niños en edad elegible para la vacunación (la primera dosis de VNC se administra hacia los 60 días de edad), y teniendo en cuenta que se considera que la protección vacunal se alcanza tras 15 días desde la administración de la dosis.

El momento de salida del periodo de observación “exit time”, se definió como 1825 días (59 meses) de edad, edad al diagnóstico de ENI o al fallecimiento, o edad a 31 de diciembre de 2014, lo que ocurriera primero. El periodo calendario y el estado vacunal se definieron como variables cambiantes en el tiempo.

En un primer análisis de cohortes se evaluaron los efectos indirecto y total de las VNC con respecto a la situación previa a la vacunación (Figura 6), y se definieron 4 periodos en base al uso y cobertura con VNC en menores de 5 años:

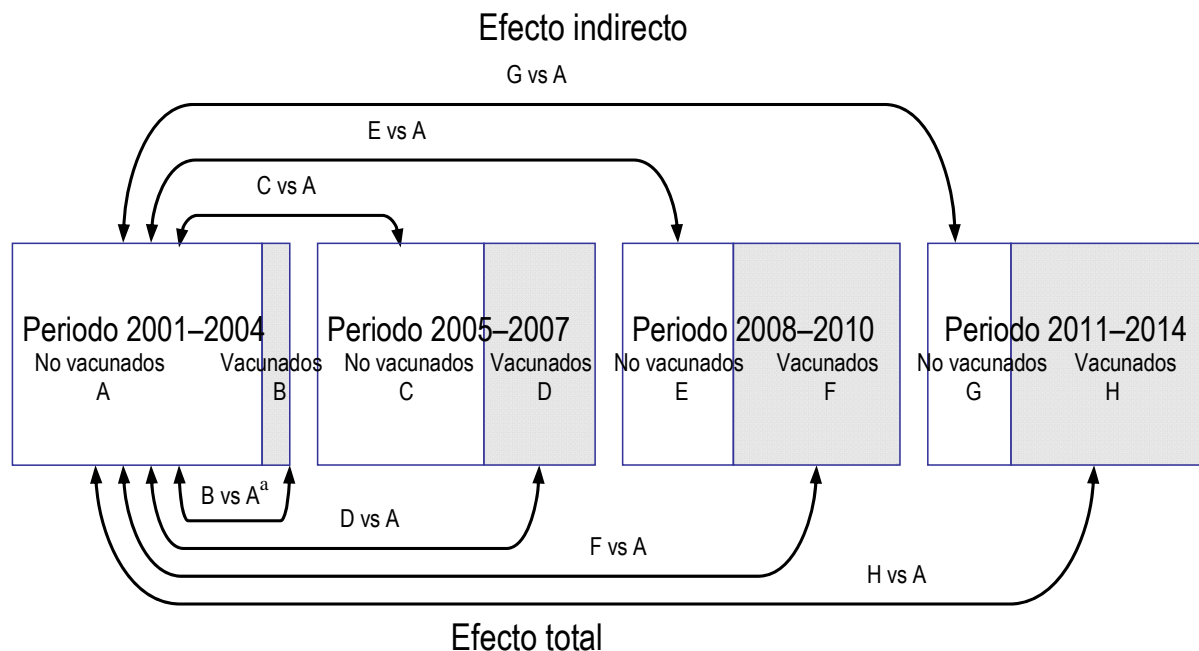
- 2001-2004, periodo basal durante el cual el uso de VNC7 fue bajo
- 2005-2007, periodo de incremento de la cobertura con VNC7
- 2008-2010, periodo de alta cobertura con VNC7 y transición a las VNC de mayor valencia
- 2011-2014, periodo de uso de VNC13

Se consideraron vacunados los niños que habían recibido al menos una dosis de VNC. En los modelos se incluyó una variable que combina periodo calendario y estado vacunal, y se ajustó además por sexo.

En un segundo análisis de cohortes se evaluaron los efectos indirecto y total específicos del cambio de la VNC7 por la VNC13 (Figura 7). Para ello se consideraron dos periodos:

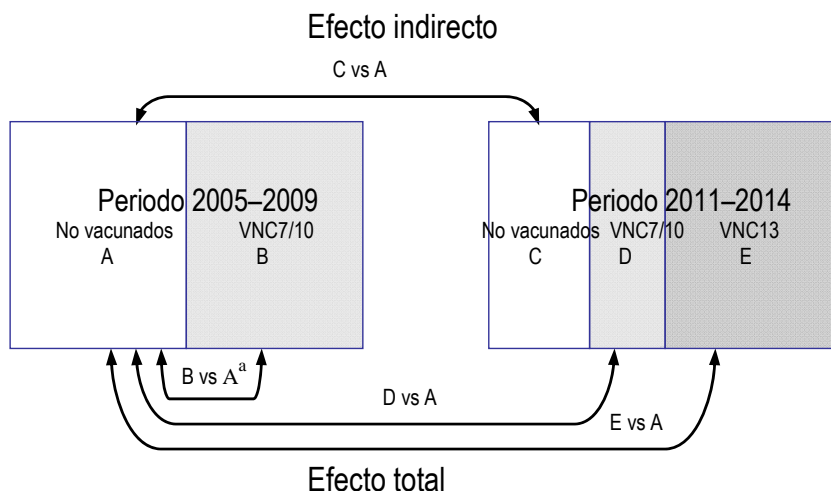
- 2005-2009, periodo de uso de VNC7 y
- 2011-2014, periodo de uso de VNC13

Figura 6. Grupos de estudio y comparaciones realizadas en el análisis de cohortes para evaluar los efectos indirecto y total de las VNC con respecto a la situación previa a la vacunación.



<sup>a</sup> B vs A es el efecto directo en el periodo basal.

Figura 7. Grupos de estudio y comparaciones realizadas en el análisis de cohortes para evaluar los efectos indirecto y total del cambio de la VNC7 por la VNC13.



VNC: vacuna neumocócica conjugada. <sup>a</sup> B vs A es el efecto directo en el periodo basal.

En este análisis se definieron 3 categorías excluyentes de estado vacunal en el siguiente orden: al menos una dosis de VNC13, al menos una dosis de VNC7 o VNC10 y ninguna dosis de VNC. El año 2010 se excluyó de este análisis debido a que fue un año de transición con un uso apreciable de VNC7, VNC10 Y VNC13.

La incidencia de ENI en los niños no vacunados durante el periodo basal, es decir durante 2001-2004 en el primer análisis y 2005-2009 en el segundo, se usó como referencia para estimar:

- a) el efecto indirecto (objetivo II) por comparación con la incidencia de ENI en los niños no vacunados en cada uno de los siguientes periodos.
- b) el efecto total (objetivo III) por comparación con la incidencia de ENI en los niños vacunados en los siguientes periodos.

Los casos no serotipados (4% del total) se excluyeron de los análisis por grupos de serotipos y se realizaron análisis de sensibilidad asignando esos casos alternativamente a cada grupo de serotipo.

Cuando en las comparaciones había un grupo sin casos el valor de p se obtuvo por el test exacto mid-p de dos colas. Para expresar los efectos vacunales en porcentaje se aplicó la fórmula:  $(1-HR) \times 100$ .

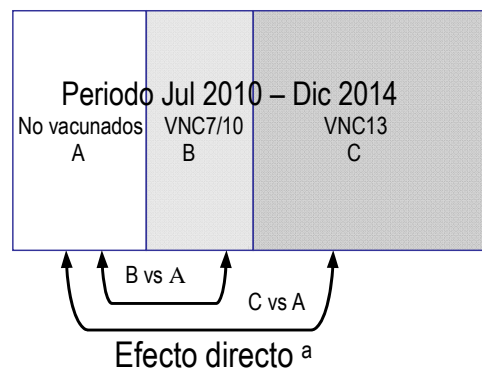
### ***8.3. Estudio de casos y controles (objetivo IV)***

Para evaluar el efecto directo de la VNC13 se llevó a cabo un estudio de casos y controles anidado en la cohorte, por tanto, incluyendo a niños menores de 5 años cubiertos por el SNS-O. La Figura 8 presenta un esquema del análisis.

*Selección de los casos.* Se incluyeron como casos los niños diagnosticados de ENI mediante cultivo, PCR o detección de antígeno entre julio de 2010 y diciembre de 2014, es decir cuando la VNC13 ya estaba disponible. Los niños con fecha de nacimiento anterior a junio de 2008 fueron excluidos, dado que eran mayores de 2 años cuando la VNC13 empezó a comercializarse.

*Selección de los controles.* Por cada caso se seleccionaron 8 controles entre niños sin diagnóstico previo de ENI, individualmente emparejados por pediatra, zona de residencia y fecha de nacimiento (diferencia no mayor de  $\pm 2$  meses respecto al caso). Entre todos los niños de la cohorte que cumplían estos criterios de elegibilidad, se seleccionaron consecutivamente aquellos cuya fecha de nacimiento era más cercana a la del caso. La inclusión previa de un gemelo fue un criterio de exclusión del otro gemelo. Cada niño sólo podía ser incluido una vez en el estudio.

Figura 8. Grupos de estudio y comparaciones realizadas en el análisis de casos y controles para evaluar el efecto directo de la VNC13 y de otras VNC.



<sup>a</sup> El efecto directo en el estudio caso-control se estima mediante la odds ratio de vacunación versus no vacunación en los casos comparado con los controles.

La fecha de referencia se definió en los casos como la del inicio de los síntomas; y en los controles, como la fecha en la que su edad igualaba exactamente la edad en días al inicio de los síntomas de su correspondiente caso emparejado.

La recogida de datos sobre la historia de vacunación, así como la de las distintas covariables, se hizo por fusión de bases de datos, por tanto fue independiente de la condición de caso o control de cada niño.

Teniendo en cuenta el emparejamiento, mediante regresión logística condicional se compararon las características sociodemográficas de los casos y los controles, incluyendo sexo, número de convivientes, presencia de otros

niños menores de 5 años en el hogar y nivel parental de ingresos; además se comparó la presencia de condiciones médicas subyacentes, el antecedente de vacunación con VNP23 y el antecedente de vacunación con vacuna conjugada frente a meningococo C, ésta última con el fin de detectar posibles diferencias en el acceso a la vacunación, en el seguimiento o en el registro de las vacunaciones entre los casos y los controles. También se comparó el número de visitas a atención primaria en los 12 meses previos, para detectar diferencias en la utilización de servicios sanitarios y como indicador de comorbilidades distintas de las recogidas.

Se usaron diferentes categorizaciones del estado vacunal para analizar el efecto de la VNC13 incluyendo esquemas mixtos o bien esquemas de solo VNC13, con o sin distinción del número de dosis recibidas. La vacunación con VNC7 o VNC10 sin VNC13 y la no vacunación con VNC se asignaron a dos categorías separadas. En diferentes análisis se evaluó el efecto de haber recibido VNC13 sobre el riesgo de ENI causada por todos los serotipos, por los serotipos VNC13, los serotipos adicionales VNC13, y los serotipos no vacunales, tomando como referencia los niños no vacunados con VNC.

Mediante regresión logística condicional se estimaron las odds ratios (OR) emparejadas, con sus correspondientes IC del 95%. Para evaluar si había efecto confusor, partiendo del modelo que incluía únicamente el estado vacunal, se fueron añadiendo una a una las distintas covariables, y las que modificaron la OR en un 15% o más fueron mantenidas en los modelos ajustados finales. Se realizaron análisis de sensibilidad excluyendo a los niños con condiciones médicas subyacentes.

El efecto directo de la VNC13 en porcentaje se calculó como:  $(1-OR) \times 100$ . En las comparaciones estadísticas de todos los estudios realizados, los valores de  $p < 0,05$  en la prueba de dos colas fueron considerados estadísticamente significativos. Los análisis estadísticos se realizaron con los programas IBM SPSS Statistics versión 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EEUU) y STATA versión 10.1 (StataCorp LP).

## 9. Aspectos éticos

El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra con fecha 30 de abril de 2013 (Anexo II).

La información analizada fue obtenida dentro de las actividades de vigilancia epidemiológica y evaluación de los programas de vacunación que son responsabilidad del Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra. El acceso a la información de los pacientes se hizo por personal sanitario responsable de estas tareas de vigilancia epidemiológica y sujeto a las normas deontológicas de su profesión. En las bases de datos de análisis se eliminaron todos los datos de identificación de personas.

## V. RESULTADOS





## 1. IMPACTO DE LA VACUNACIÓN INFANTIL CON LA VNC13

### 1.1. Población

A lo largo del periodo estudiado la población de Navarra experimentó un crecimiento desde una media de 568.034 habitantes en 2001-2003 a 640.623 en 2010-2013, y se distribuyó por grupos de edad como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Población media en tres periodos y crecimiento poblacional por grupos de edad. Navarra, 2001-2013.

Grupo de edad	2001-2003	2004-2009	2010-2013	2010-2013 vs. 2001-2003
	Nº habitantes (%)	Nº habitantes (%)	Nº habitantes (%)	% Crecimiento
<5 años	25.629 (4,5)	31.005 (5,1)	34.712 (5,4)	35,4
5-64 años	440.069 (77,5)	469.505 (77,5)	492.013 (76,8)	11,8
≥65 años	102.334 (18,0)	105.596 (17,4)	113.899 (17,8)	11,3
Total	568.034 (100,0)	606.152 (100,0)	640.623 (100,0)	12,8

### 1.2. Cobertura vacunal antineumocócica

#### *Cobertura de VNC en la población menor de 2 años*

Desde la introducción de las VNC en Navarra, su cobertura ha aumentado progresivamente. El porcentaje de niños menores de 2 años que habían recibido alguna dosis de VNC al final de 2003, 2009 y 2013 fue de 25%, 61% y 78%, respectivamente. A partir de 2010 ha predominado el uso de la VNC13 llegando a una cobertura de 78% en 2013, mientras que con la VNC10 la máxima cobertura alcanzada fue sólo de 13%, al final de 2010, descendiendo al 3% en 2011. A partir de 2012 prácticamente todos los menores de 2 años vacunados con VNC recibieron VNC13 (Tabla 3, Figura 9-A).

La mayoría de los niños vacunados recibieron un esquema de VNC completo (Figura 9-B). Concretamente, el porcentaje de los niños con al menos una dosis, que a los 2 años de edad habían recibido un esquema completo, se mantuvo en un rango entre 84% y 92% a lo largo del periodo estudiado.

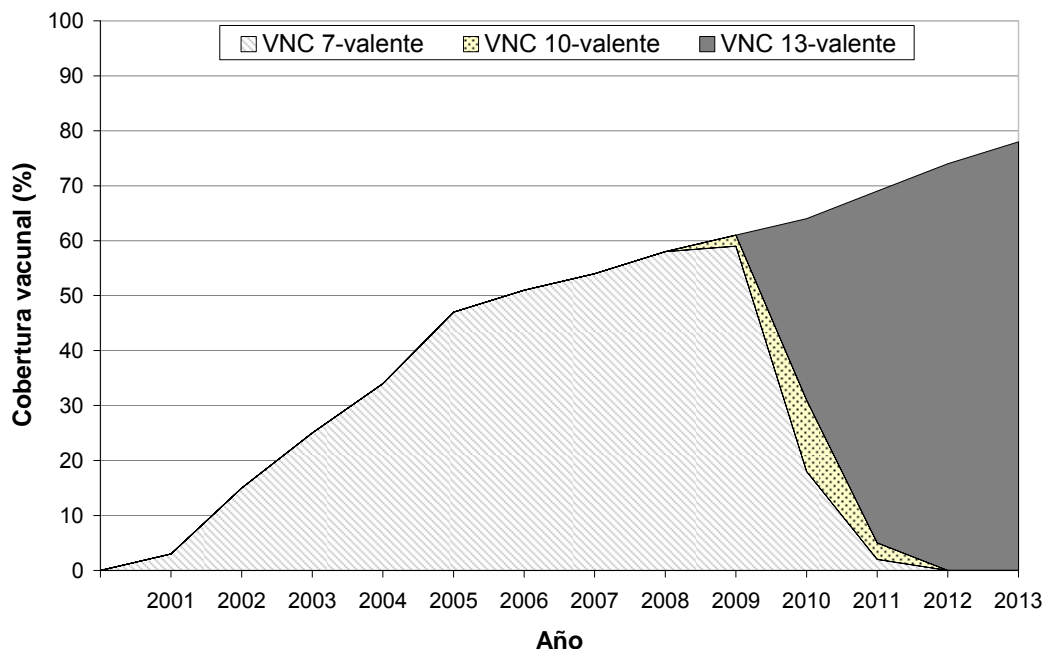
Tabla 3. Población menor de 2 años y porcentaje de niños con al menos una dosis de vacuna neumocócica conjugada (VNC), por tipo de vacuna y año. Navarra, 2001-2013.

Año	Población <2 años	Vacunados con VNC7 %	Vacunados con VNC10 %	Vacunados con VNC13 %	Vacunados con cualquier VNC %
2001	9.446	3	0	0	3
2002	10.359	15	0	0	15
2003	11.099	25	0	0	25
2004	11.445	34	0	0	34
2005	12.124	47	0	0	47
2006	12.204	51	0	0	52
2007	12.501	54	0	0	55
2008	12.980	58	0	0	58
2009	13.559	59	2	0	61
2010	13.927	18	13	33	64
2011	13.754	2	3	64	69
2012	13.619	0	0	74	74
2013	13.503	0	0	78	78

El tipo de vacuna se refiere a la de mayor valencia recibida.

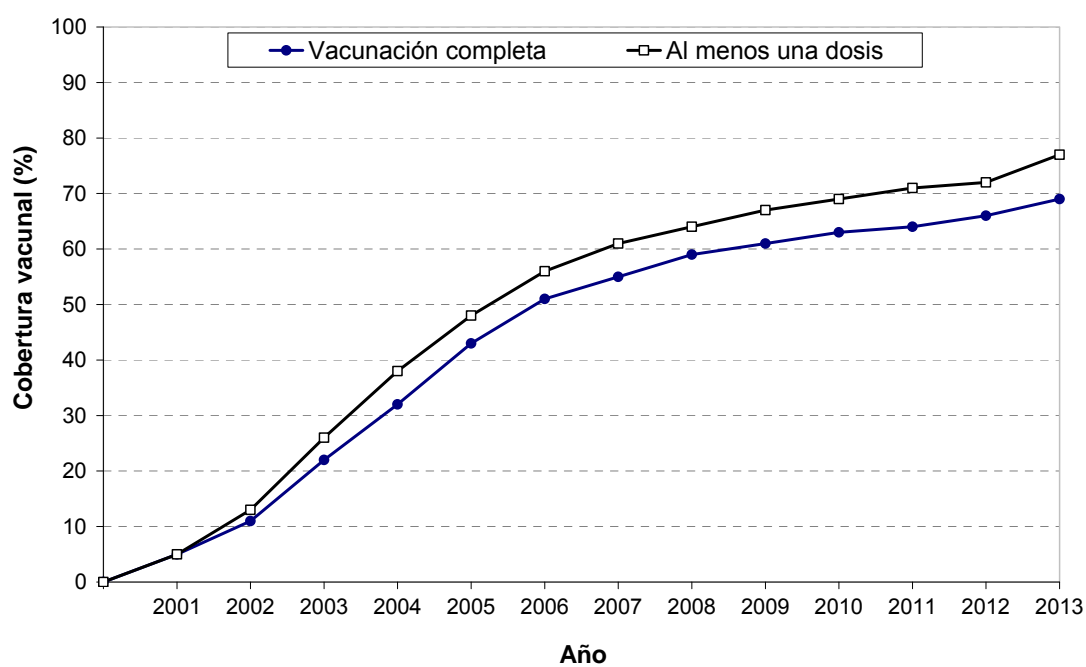
Figura 9. Cobertura de vacuna neumocócica conjugada (VNC).

A. Porcentaje de niños menores de 2 años con al menos una dosis, por tipo de vacuna y año. Navarra, 2001-2013.



El tipo de vacuna se refiere a la de mayor valencia recibida.

B. Porcentaje de niños con al menos una dosis y con vacunación completa a los 2 años de edad, por año. Navarra, 2001-2013.



### *Cobertura de VNP23 en la población de 65 años y más*

En 2003 se inició una campaña de vacunación con VNP23 dirigida a población institucionalizada, y a partir de 2007 se extendió a todas las personas de 65 años y más. En base al número de dosis distribuidas por el ISPLN, se estima que en Navarra, antes de 2007 se habían vacunado en total alrededor de 9000 personas, mientras que entre 2007 y 2008 se vacunaron más de 90.000. Desde finales de 2007 hasta 2013, la cobertura en personas de 65 años y más se mantuvo en torno al 57%.

### **1.3. Tendencia de la incidencia de ENI**

Entre 2001 y 2013, se registraron 1050 casos de ENI en Navarra, de los que 206 (20%) ocurrieron en niños menores de 5 años y 423 (40%) en adultos de 65 años y más; 565 (54%) tenían una condición médica subyacente, más frecuentemente, cáncer, cardiopatía crónica, inmunodepresión o diabetes; 923 (88%) fueron hospitalizados, y 123 (12%) fallecieron (Tabla 4).

En el periodo 2001-2003 la incidencia de ENI fue de 15,6 casos por 100.000 habitantes, y fue más alta en los niños menores de 5 años (87,1 casos por 100.000) y en las personas de 65 años y más (33,6 por 100.000) que en las de 5 a 64 años (7,3 por 100.000) (Tabla 5). Entre éste y el siguiente periodo (2004-2009), se registró un descenso del 57% ( $p<0,001$ ) en la incidencia de ENI causada por serotipos incluidos en la VNC7, que fue especialmente pronunciado en los niños menores de 5 años (86%,  $p<0,001$ ), aunque también se observó una reducción del 46% en las personas de 65 años y más ( $p=0,005$ ) y del 30% en las de 5 a 64 años ( $p=0,148$ ). Sin embargo, estos descensos se vieron contrarrestados en parte por el aumento de serotipos no incluidos en la VNC7, por lo que la reducción de la incidencia de ENI por todos los serotipos fue sólo del 30% (IC 95%: 4% a 49%;  $p=0,021$ ) en los menores de 5 años y no hubo cambios significativos en los otros grupos de edad, ni en el conjunto de la población (-4%; IC 95%: -18 a 11;  $p=0,535$ ) (Tabla 5).

Tabla 4. Características demográficas y clínicas de los casos de enfermedad neumocócica invasiva. Navarra, 2001-2013.

	Nº de casos (%) (N=1050)
Hombres	625 (59,5)
Edad, años	
<5	206 (19,6)
5-64	421 (40,1)
≥65	423 (40,3)
Condiciones médicas de riesgo <sup>a</sup>	
Immunodepresión	140 (13,3)
Cáncer	167 (15,9)
Cardiopatía crónica	161 (15,3)
Diabetes	127 (12,1)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	105 (10,0)
Hepatopatía crónica	62 (5,9)
Abuso de alcohol	55 (5,2)
Insuficiencia renal crónica	55 (5,2)
Cualquier condición médica de riesgo	565 (53,8)
Presentación clínica	
Meningitis	91 (8,7)
Neumonía	689 (65,6)
Bacteriemia	244 (23,2)
Otras presentaciones	26 (2,5)
Neumonía complicada <sup>b</sup>	48 (4,6)
Empiema	35 (3,3)
Ingreso hospitalario	923 (87,9)
Ingreso en unidad de cuidados intensivos	162 (15,4)
Evolución	
Curación sin secuelas	878 (83,6)
Secuelas	49 (4,7)
Muerte	123 (11,7)

<sup>a</sup> Se presentan sólo las más frecuentes, categorías no excluyentes.

<sup>b</sup> La neumonía complicada incluye empiema.

En el periodo 2010-2013 se produjo un descenso del 37% (IC 95%: 26% a 46%;  $p<0,001$ ) en la incidencia total de ENI desde 14,9 a 9,4 por 100.000 habitantes. El descenso fue más pronunciado en los niños menores 5 años (69%; IC 95%: 52% a 81%;  $p<0,001$ ), pero también se observó en la población de 5 a 64 años (34%; IC 95%: 17% a 49%;  $p<0,001$ ) y en la de 65

años y más (23%; IC 95%: 3% a 39%;  $p=0,024$ ). La incidencia de casos debidos a los serotipos de la VNC13 descendió un 81% ( $p<0,001$ ) en los niños menores de 5 años y un 52% ( $p<0,001$ ) en el conjunto de la población, mientras que la incidencia de casos debidos a serotipos no contenidos en la VNC13 no presentó cambios estadísticamente significativos (Tabla 5).

Estas tendencias de la incidencia de ENI por grupos de serotipos se muestran también gráficamente para los niños menores de 5 años (Figura 10), las personas de 5 a 64 años (Figura 11) y las de 65 años y más (Figura 12). En este último grupo de edad, la incidencia de casos por los serotipos sólo contenidos en la VNP23 no mostró cambios a lo largo del periodo estudiado (4,2 casos, 5,2 casos y 5,0 casos por 100.000 habitantes, en 2001-2003, 2004-2009 y 2010-2013, respectivamente), a pesar del aumento de cobertura con esta vacuna en 2007 (Figura 12).

Por serotipos específicos, en 2010-2013, se observó en las personas de 65 años y más un incremento en la incidencia de casos debidos al serotipo 6C, desde 0,6 a 2,4 por 100.000 ( $p=0,017$ ) y al 15A, desde 0,2 a 1,3 por 100.000 ( $p=0,026$ ), pero esto no ocurrió en los grupos de edad más jóvenes; y en el conjunto de la población el único serotipo con un aumento de incidencia estadísticamente significativo fue el 6C (desde 0,2 a 0,5 por 100.000,  $p=0,020$ ). Las tasas de incidencia por serotipos específicos en toda la población, en los tres periodos, se muestran en la Figura 13.

Tabla 5. Incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en tres periodos, con diferencia de tasas y porcentaje de cambio entre periodos consecutivos, por serotipo y grupo de edad. Navarra, 2001-2013.

Grupo de serotipo y edad	2001-2003		2004-2009		2010-2013		2004-2009 vs. 2001-2003			2010-2013 vs. 2004-2009		
	Casos	Casos/ 100.000	Casos	Casos/ 100.000	Casos	Casos/ 100.000	Diferencia de tasas Casos/ 100.000	% Cambio en las tasas	Valor de P	Diferencia de tasas Casos/100.000	% Cambio en las tasas	Valor de P
<b>Serotipos VNC7<sup>a</sup></b>												
<5 años	33	42,9	11	5,9	1	0,7	-37,0	-86	<0,001	-5,2	-88	0,014
5-64 años	27	2,0	40	1,4	14	0,7	-0,6	-30	0,148	-0,7	-50	0,022
>64 años	39	12,7	43	6,8	12	2,6	-5,9	-46	0,005	-4,2	-62	0,002
Todas las edades	99	5,8	92	2,5	27	1,1	-3,3	-57	<0,001	-1,4	-56	<0,001
<b>Serotipos adicionales VNC13<sup>a</sup></b>												
<5 años	29	37,7	78	41,9	12	8,6	4,2	11	0,641	-33,3	-79	<0,001
5-64 años	44	3,3	128	4,5	47	2,4	1,2	36	0,072	-2,1	-47	<0,001
>64 años	41	13,4	100	15,8	47	10,3	2,4	18	0,370	-5,5	-35	0,015
Todas las edades	114	6,7	308	8,5	106	4,2	1,8	27	0,029	-4,3	-51	<0,001
<b>Serotipos no VNC13<sup>a</sup></b>												
<5 años	5	6,5	25	13,4	12	8,6	6,9	106	0,127	-4,8	-36	0,211
5-64 años	26	2,0	55	2,0	41	2,1	0,0	0	0,960	0,1	5	0,751
>64 años	23	7,5	63	9,9	55	12,1	2,4	32	0,244	2,2	22	0,295
Todas las edades	53	3,1	142	3,9	109	4,3	0,8	26	0,155	0,4	10	0,501
<b>Todos los serotipos</b>												
<5 años	67	87,1	113	60,7	26	18,7	-26,4	-30	0,021	-42,0	-69	<0,001
5-64 años	96	7,3	223	7,9	102	5,2	0,6	8	0,490	-2,7	-34	<0,001
>64 años	103	33,6	206	32,5	114	25,0	-1,1	-3	0,790	-7,5	-23	0,024
Todas las edades	266	15,6	542	14,9	242	9,4	-0,7	-4	0,535	-5,5	-37	<0,001

<sup>a</sup> Los casos no serotipados fueron distribuidos proporcionalmente entre las categorías de serotipos.

Figura 10. Tendencia de la enfermedad neumocócica invasiva en los niños menores de 5 años por periodos y grupos de serotipos. Navarra, 2001-2013.

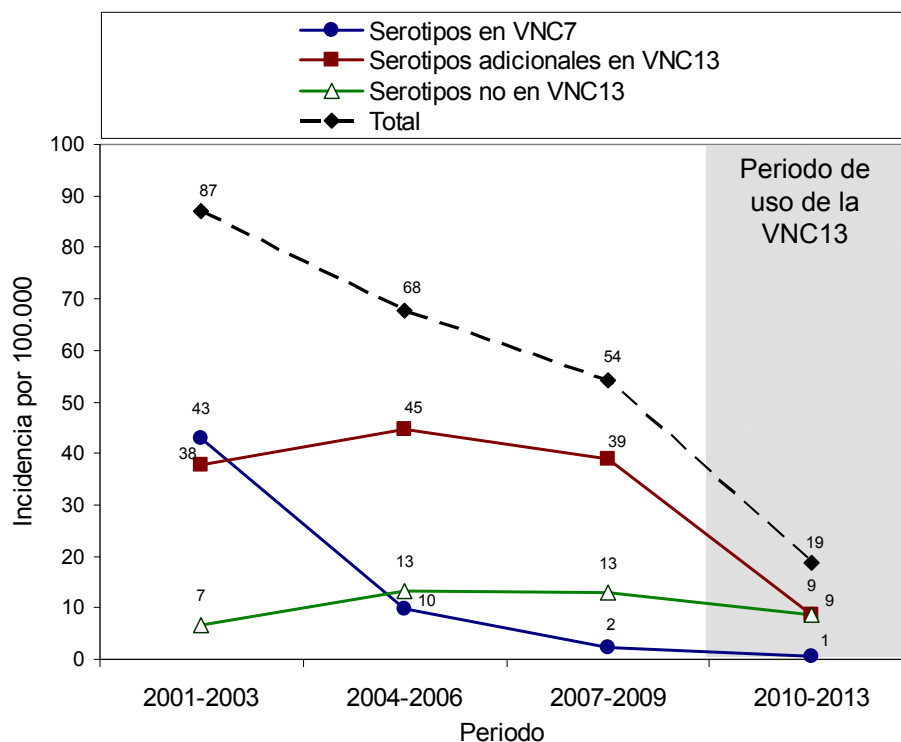
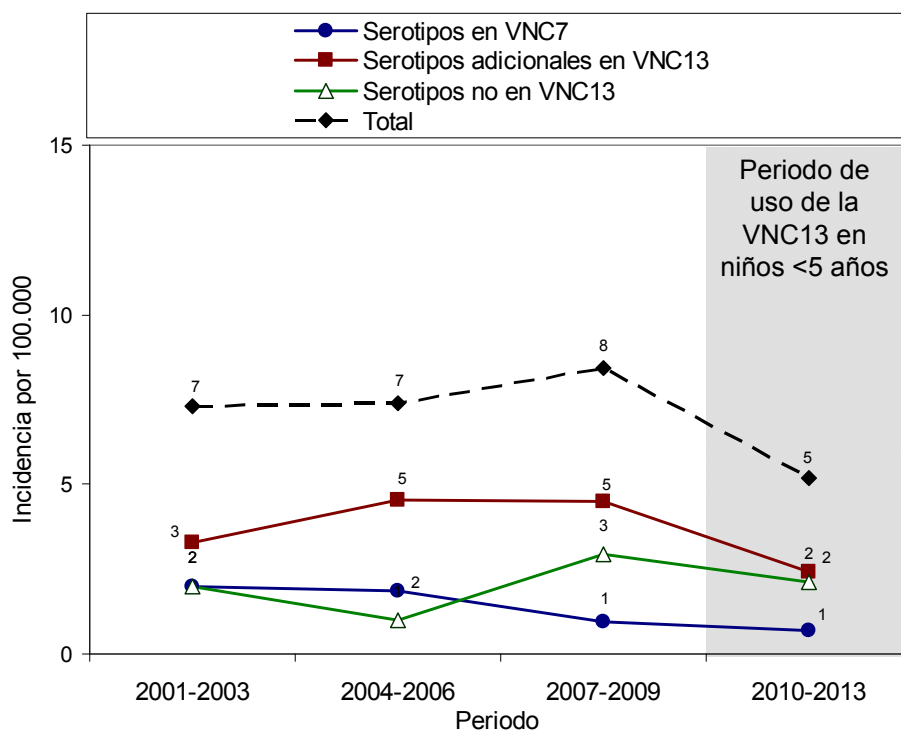


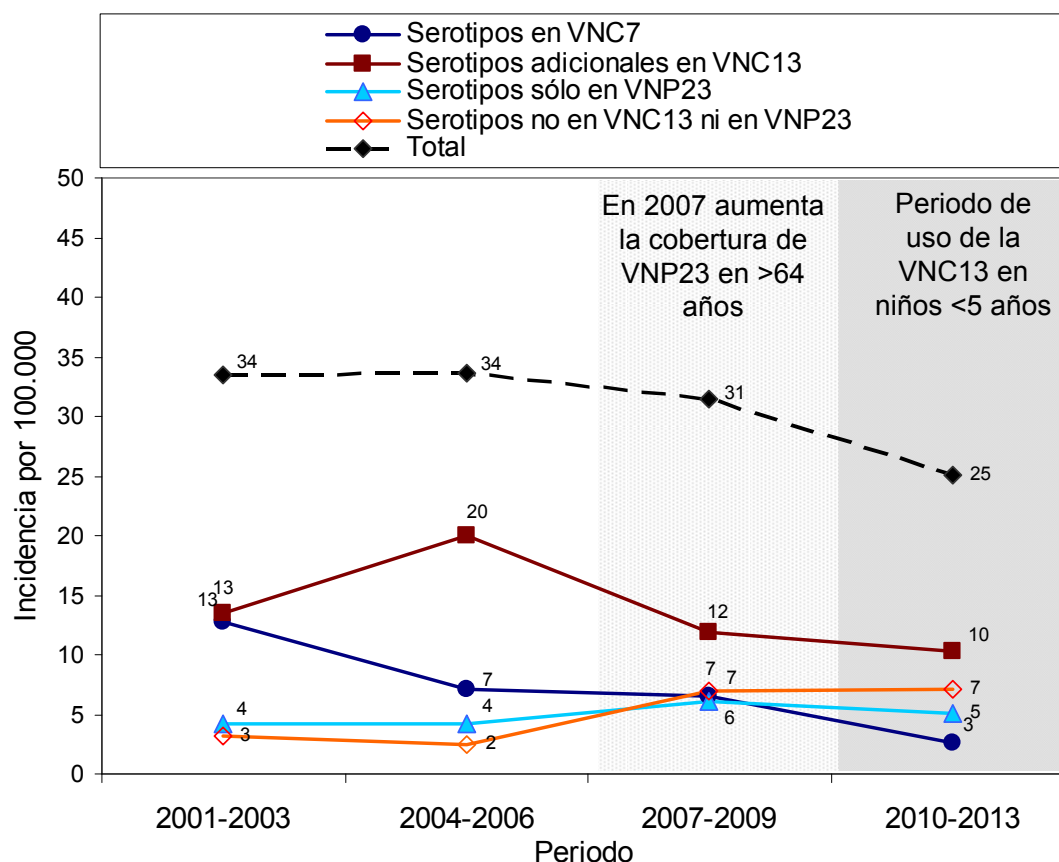
Figura 11. Tendencia de la enfermedad neumocócica invasiva en las personas de 5 a 64 años por periodos y grupos de serotipos. Navarra, 2001-2013.



VNC7: vacuna neumocócica conjugada 7-valente. VNC13: vacuna neumocócica conjugada 13-valente.



Figura 12. Tendencia de la enfermedad neumocócica invasiva en las personas de 65 años y más por periodos y grupos de serotipos. Navarra, 2001-2013.

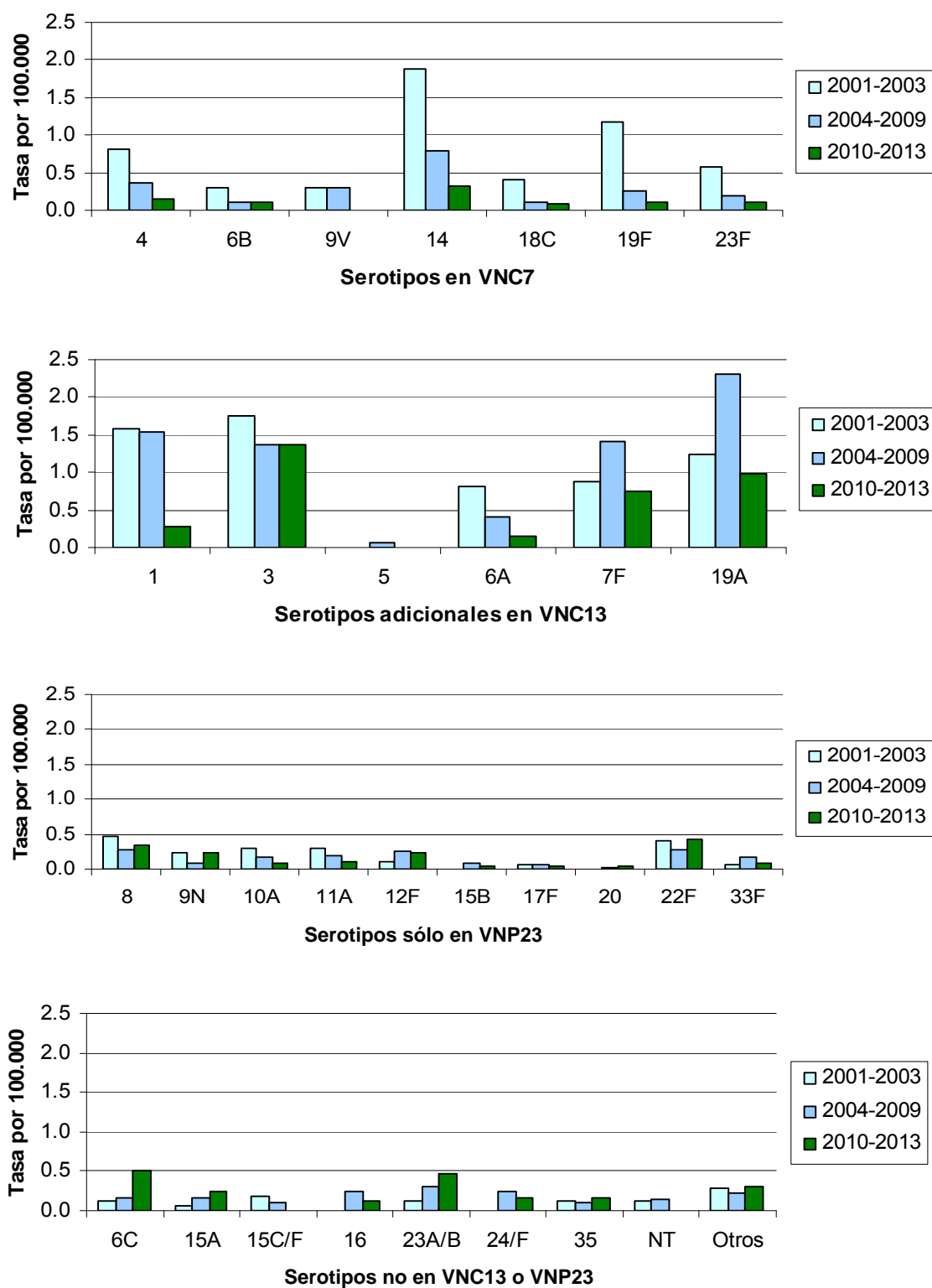


VNC7: vacuna neumocócica conjugada 7-valente. VNC13: vacuna neumocócica conjugada 13-valente. VNP23: vacuna neumocócica polisacárida 23-valente.

La sustitución de la VNC7 por la VNC13 fue seguida por reducciones mucho mayores de la incidencia de ENI (-5,5 casos por 100.000 habitantes en toda la población y -42,0 casos por 100.000 menores de 5 años) que las que se observaron tras la introducción de la VNC7 (-0,7 casos por 100.000 habitantes y -26,4 casos por 100.000 menores de 5 años) (Tabla 5, Figura 14).

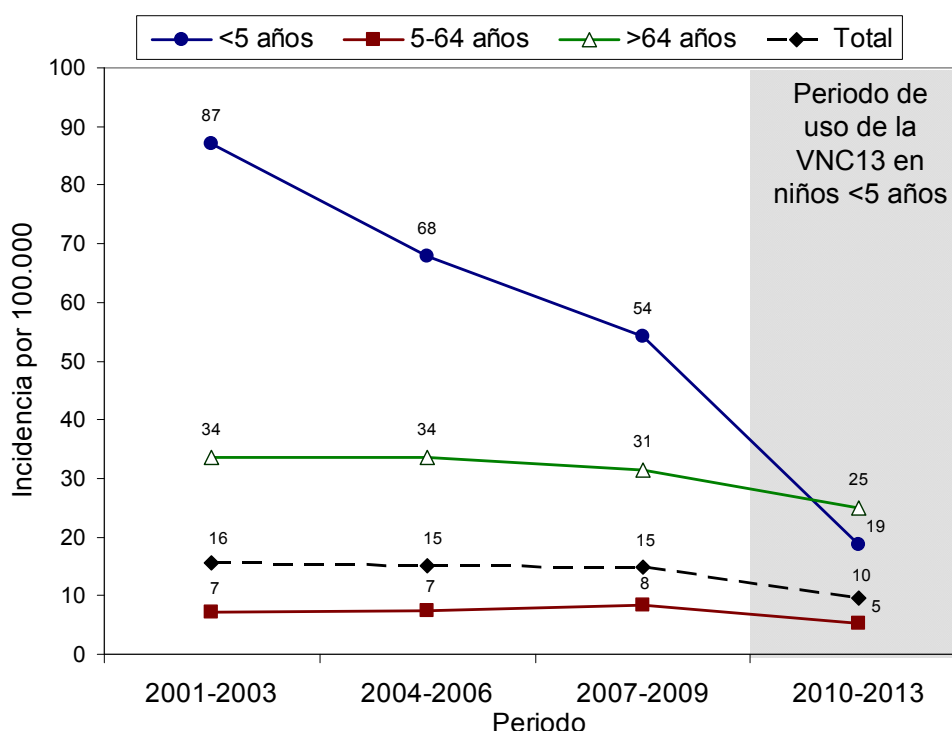
Cuando los análisis se repitieron incluyendo únicamente los casos con serotipo conocido, los resultados señalados siguieron manteniendo la significación estadística.

Figura 13. Incidencia de enfermedad neumocócica invasiva por serotipos específicos en toda la población, en tres periodos. Navarra, 2001-2013.



NT: no tipables. En 2010-2013 respecto a 2004-2009, el único incremento estadísticamente significativo fue el del serotipo 6C ( $p=0,020$ ).

Figura 14. Tendencia de la enfermedad neumocócica invasiva por periodos y grupos de edad. Navarra, 2001-2013.



VNC13: vacuna neumocócica conjugada 13-valente.

Al restringir el análisis a los casos que requirieron hospitalización, la tendencia en la incidencia de ENI fue similar, con descensos significativos en 2010-2013 en todos los grupos de edad, pero más pronunciados en menores de 5 años (61%; IC 95%: 37% a 77%;  $p < 0,001$ ) que en personas de 5 a 64 años (31%; IC 95%: 12% a 48%;  $p = 0,002$ ) o en las de 65 años y más (24%; IC 95%: 3% a 41%;  $p = 0,021$ ). En el conjunto de la población este descenso fue del 33% (IC 95%: 20% a 42%;  $p < 0,001$ ) (Tabla 6).

En cuanto a la tasa de mortalidad por ENI, en 2010-2013 se produjo un descenso del 67% en la población de 5 a 64 años, desde 0,6 a 0,2 muertes por 100.000 habitantes ( $p = 0,026$ ); mientras que en la población de 65 años y más se observó una reducción del 20% que no fue estadísticamente significativa, desde 7,4 a 5,9 muertes por 100.000 habitantes ( $p = 0,355$ ). En los menores de 5 años no ocurrió ningún fallecimiento por ENI en todo el periodo estudiado (Tabla 6).

Tabla 6. Tasas de hospitalización y de mortalidad por enfermedad neumocócica invasiva en tres periodos, con diferencia de tasas y porcentaje de cambio entre periodos consecutivos, por grupos de edad. Navarra, 2001-2013.

Grupo de edad	2001-2003		2004-2009		2010-2013		2004-2009 vs. 2001-2003			2010-2013 vs. 2004-2009		
	Casos	Casos/ 100.000	Casos	Casos/ 100.000	Casos	Casos/ 100.000	Diferencia de tasas Casos/ 100.000	% Cambio en las tasas	Valor de P	Diferencia de tasas Casos/ 100.000	% Cambio en las tasas	Valor de P
<b>Hospitalización</b>												
<5 años	51	66,3	79	42,4	23	16,6	-23,9	-36	0,014	-25,8	-61	<0,001
5-64 años	88	6,7	190	6,7	90	4,6	0,0	0	0,933	-2,1	-31	0,002
≥65 años	95	30,9	196	30,9	107	23,5	0,0	0	0,992	-7,4	-24	0,021
Todas las edades	234	13,7	465	12,8	220	8,6	-0,9	-7	0,373	-4,2	-33	<0,001
<b>Mortalidad</b>												
<5 años	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,0	NA	1,000	0,0	NA	1,000
5-64 años	9	0,7	18	0,6	4	0,2	-0,1	-14	0,859	-0,4	-67	0,026
≥65 años	18	5,9	47	7,4	27	5,9	1,5	25	0,402	-1,5	-20	0,355
Todas las edades	27	1,6	65	1,8	31	1,2	0,2	13	0,608	-0,6	-33	0,071

NA: no aplicable.

#### **1.4. Tendencia de las presentaciones clínicas y cambios en las características de los casos de ENI**

En el periodo 2010-2013 se produjo un descenso del 42% en la incidencia de neumonía, desde 10,0 a 5,8 por 100.000 habitantes ( $p<0,001$ ), y del 44% en la incidencia de bacteriemia, desde 3,6 a 2,0 por 100.000 ( $p<0,001$ ). La incidencia de empiema y otras formas de neumonía complicada también disminuyó, un 78% ( $p=0,001$ ), mientras que la incidencia de meningitis y la de otras presentaciones clínicas de la ENI se mantuvieron sin cambios (Tabla 7).

Por grupos de edad, el descenso de la incidencia de neumonía fue más marcado en los niños menores de 5 años (74%,  $p<0,001$ ), aunque también se observó en personas de 5 a 64 años (45%,  $p<0,001$ ) y en las de 65 años y más (30%,  $p=0,010$ ). La disminución en la incidencia de bacteriemia sólo fue estadísticamente significativa en los niños menores de 5 años (69%,  $p<0,001$ ), al igual que la de neumonía complicada (80%,  $p=0,020$ ); y en ningún grupo de edad se observaron cambios en la incidencia de meningitis (Tabla 8).

Al analizar ya no la tasa de incidencia, sino la proporción de cada presentación clínica respecto al total de casos de ENI, no se observaron variaciones a lo largo del estudio en los niños menores de 5 años. Sin embargo, en las personas de 5 años y más, la proporción de neumonías disminuyó entre los dos últimos periodos (desde 75% a 65%,  $p=0,013$ ) mientras que aumentó la de meningitis (desde 7% a 13%,  $p=0,014$ ) (Tabla 9).

La proporción de bacteriemia sin foco respecto al total de casos de ENI en niños menores de 5 años permaneció estable entre los tres periodos (57%, 58% y 58%, respectivamente;  $p=0,976$ ), y tampoco varió en los casos de 5 años y más de edad (12%, 15% y 17%, respectivamente;  $p=0,306$ ) (Tabla 9).

Las características de los niños menores 5 años diagnosticados de ENI no experimentaron cambios significativos, salvo el aumento en la proporción de los que habían recibido vacunación completa con VNC desde el 4% en el periodo 2001-2003 hasta el 62% en el periodo 2010-2013, y el tipo de VNC recibida, que pasó de ser VNC7 a ser predominantemente VNC13 (Tabla 10).

Tampoco se observaron cambios relevantes en las características de los casos de 5 años y más de edad entre los periodos analizados, excepto el incremento en la mediana de edad, de 63,7 años en 2004-2009 a 66,7 en 2010-2013 ( $p=0,041$ ) (la proporción de casos de 85 o más años fue 9% y 16%, respectivamente,  $p=0,017$ ), y el incremento en la proporción de pacientes con condiciones médicas subyacentes, desde 64% en 2004-2009 hasta 75% en 2010-2013 ( $p=0,003$ ), y de pacientes inmunodeprimidos, desde 14% hasta 25% ( $p=0,001$ ) (Tabla 11).

Tabla 7. Incidencia de las presentaciones clínicas de enfermedad neumocócica invasiva en tres periodos, con diferencia de tasas y porcentaje de cambio entre periodos consecutivos. Navarra, 2001-2013.

Presentación clínica	2001-2003		2004-2009		2010-2013		2004-2009 vs. 2001-2003			2010-2013 vs. 2004-2009		
	Casos	Casos /100.000	Casos	Casos /100.000	Casos	Casos /100.000	Diferencia de tasas Casos/100.000	% Cambio en las tasas	Valor de P	Diferencia de tasas Casos/100.000	% Cambio en las tasas	Valor de P
Meningitis	24	1,4	35	1,0	32	1,2	-0,4	-29	0,156	0,2	20	0,289
Neumonía <sup>a</sup>	177	10,4	363	10,0	149	5,8	-0,4	-4	0,683	-4,2	-42	<0,001
Neumonía complicada	11	0,6	31	0,9	6	0,2	0,3	50	0,438	-0,7	-78	0,001
Bacteriemia	61	3,6	132	3,6	51	2,0	0,0	0	0,976	-1,6	-44	<0,001
Otras presentaciones	4	0,2	12	0,3	10	0,4	0,1	50	0,583	0,1	33	0,695

<sup>a</sup> Neumonía incluye neumonía complicada.

Tabla 8. Incidencia de las presentaciones clínicas de enfermedad neumocócica invasiva en tres periodos, con diferencia de tasas y porcentaje de cambio entre periodos consecutivos, por grupo de edad. Navarra, 2001-2013.

Edad y presentación clínica	2001-2003		2004-2009		2010-2013		2004-2009 vs. 2001-2003			2010-2013 vs. 2004-2009		
	Casos	Casos /100.000	Casos	Casos /100.000	Casos	Casos /100.000	Diferencia de tasas Casos/100.000	% Cambio en las tasas	Valor de P	Diferencia de tasas Casos/100.000	% Cambio en las tasas	Valor de P
<5 años												
Meningitis	4	5,2	4	2,1	3	2,2	-3,1	-60	0,232	0,1	5	0,981
Neumonía <sup>a</sup>	25	32,5	42	22,5	8	5,8	-10,0	-31	0,153	-16,7	-74	<0,001
Neumonía complicada	5	6,5	13	7,0	2	1,4	0,5	8	0,924	-5,6	-80	0,020
Bacteriemia	38	49,4	66	35,4	15	10,8	-14,0	-28	0,107	-24,6	-69	<0,001
Otras presentaciones	0	0,0	1	0,5	0	0,0	0,5	NA	0,708	-0,5	-100	0,573
5-64 años												
Meningitis	12	0,9	20	0,7	16	0,8	-0,2	-22	0,498	0,1	14	0,685
Neumonía <sup>a</sup>	71	5,4	168	6,0	64	3,3	0,6	11	0,469	-2,7	-45	<0,001
Neumonía complicada	3	0,2	11	0,4	2	0,1	0,2	100	0,426	-0,3	-75	0,059
Bacteriemia	11	0,8	29	1,0	18	0,9	0,2	25	0,565	-0,1	-10	0,702
Otras presentaciones	2	0,2	6	0,2	4	0,2	0,0	0	0,723	0,0	0	0,959
≥65 años												
Meningitis	8	2,6	11	1,7	13	2,9	-0,9	-35	0,389	1,2	71	0,231
Neumonía <sup>a</sup>	81	26,4	153	24,1	77	16,9	-2,3	-9	0,548	-7,2	-30	0,010
Neumonía complicada	3	1,0	7	1,1	2	0,4	0,1	10	0,894	-0,7	-64	0,256
Bacteriemia	12	3,9	37	5,8	18	4,0	1,9	49	0,262	-1,8	-31	0,173
Otras presentaciones	2	0,7	5	0,8	6	1,3	0,1	14	0,863	0,5	63	0,412

<sup>a</sup> Neumonía incluye neumonía complicada. NA: no aplicable.



Tabla 9. Distribución de las presentaciones clínicas de los casos de enfermedad neumocócica invasiva por grupo de edad en tres periodos. Navarra, 2001-2013.

Presentación clínica y grupo de edad	2001-2003	2004-2009	2010-2013	2004-2009 vs. 2001-2003	2010-2013 vs. 2004-2009
	N (%)	N (%)	N (%)	Valor de P	Valor de P
<5 años					
Meningitis	4 (6)	4 (4)	3 (12)	0,473	0,121
Neumonía	25 (37)	42 (37)	8 (31)	1,000	0,653
Bacteriemia	38 (57)	66 (58)	15 (58)	0,876	1,000
Otras presentaciones	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1,000	1,000
Total	67 (100)	113 (100)	26 (100)		
≥5 años					
Meningitis	20 (10)	31 (7)	29 (13)	0,271	0,014
Neumonía	152 (76)	321 (75)	141 (65)	0,692	0,013
Bacteriemia	23 (12)	66 (15)	36 (17)	0,220	0,732
Otras presentaciones	4 (2)	11 (3)	10 (5)	0,785	0,166
Total	199 (100)	429 (100)	216 (100)		

Tabla 10. Características de los casos de enfermedad neumocócica invasiva en niños menores de 5 años en tres periodos. Navarra, 2001-2013.

	2001-2003	2004-2009	2010-2013	2004-2009 vs. 2001-2003	2010-2013 vs. 2004-2009
	N (%)	N (%)	N (%)	Valor de P	Valor de P
Sexo				0,166	0,188
Hombre	28 (42)	60 (53)	18 (69)		
Mujer	39 (58)	53 (47)	8 (31)		
Edad, mediana (rango intercuartil), años	1,7 (0,9 - 2,8)	1,5 (0,9 - 2,5)	1,6 (0,9 - 2,3)	0,809	0,918
Estado vacunal con VNC				<0,001	0,024
No vacunado	62 (93)	52 (46)	7 (27)		
Vacunación incompleta	2 (3)	24 (21)	3 (12)		
Vacunación completa	3 (4)	37 (33)	16 (62)		
Tipo de VNC recibida					
Ninguna	62 (93)	52 (46)	7 (27)	<0,001	<0,001
VNC7	5 (7)	61 (54)	4 (15)		
VNC10	0 (0)	0 (0)	1 (4)		
VNC13	0 (0)	0 (0)	14 (54)		
Inmunodepresión	0 (0)	1 (1)	0 (0)	1,000	1,000
Cualquier condición médica de riesgo	2 (3)	7 (6)	0 (0)	0,488	0,348
Hospitalización	51 (76)	79 (70)	23 (88)	0,392	0,083
Ingreso en unidad de cuidados intensivos	2 (3)	8 (7)	4 (15)	0,326	0,237
Shock séptico	0 (0)	3 (3)	1 (4)	0,295	0,568
Estancia hospitalaria, mediana (rango intercuartil), días <sup>a</sup>	6 (4 - 14)	6 (4 - 10)	6 (4 - 10)	0,936	0,633
Evolución				0,334	1,000
Curación sin secuelas	61 (91)	108 (96)	25 (96)		
Secuelas	6 (9)	5 (4)	1 (4)		
Muerte	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Total	67 (100)	113 (100)	26 (100)		

VNC: vacuna neumocócica conjugada. <sup>a</sup> Tiempo de estancia calculado sólo entre los casos con hospitalización.

Tabla 11. Características de los casos de enfermedad neumocócica invasiva en personas de 5 años y más de edad en tres periodos. Navarra, 2001-2013.

	2001-2003	2004-2009	2010-2013	2004-2009 vs. 2001-2003	2010-2013 vs. 2004-2009
	N (%)	N (%)	N (%)	Valor de P	Valor de P
Sexo				0,929	0,104
Hombre	125 (63)	272 (63)	122 (56)		
Mujer	74 (37)	157 (37)	94 (44)		
Edad, mediana (rango intercuartil), años	67,0 (49,3 - 76,4)	63,7 (45,3 - 77,1)	66,7 (51,2 - 81,5)	0,261	0,041
Inmunodepresión	25 (13)	60 (14)	54 (25)	0,707	0,001
Cualquier condición médica de riesgo	119 (60)	274 (64)	163 (75)	0,331	0,003
Hospitalización	183 (92)	386 (90)	197 (91)	0,476	0,328
Ingreso en unidad de cuidados intensivos	32 (16)	72 (17)	44 (20)	0,908	0,278
Shock séptico	17 (8)	53 (12)	38 (18)	0,175	0,074
Estancia hospitalaria, mediana (rango intercuartil), días <sup>a</sup>	10 (6 - 15)	10 (6 - 17)	9 (6 - 15)	0,387	0,256
Evolución <sup>b</sup>				0,438	0,618
Curación sin secuelas	154 (77)	343 (80)	170 (79)		
Secuelas	11 (6)	15 (3)	11 (5)		
Muerte por ENI	27 (14)	65 (15)	31 (14)		
Muerte por otra causa	7 (4)	6 (1)	4 (2)		
Total	199 (100)	429 (100)	216 (100)		

ENI: enfermedad neumocócica invasiva. <sup>a</sup> Tiempo de estancia calculado sólo entre los casos con hospitalización. <sup>b</sup> Las muertes por otras causas se excluyeron de la comparación estadística.

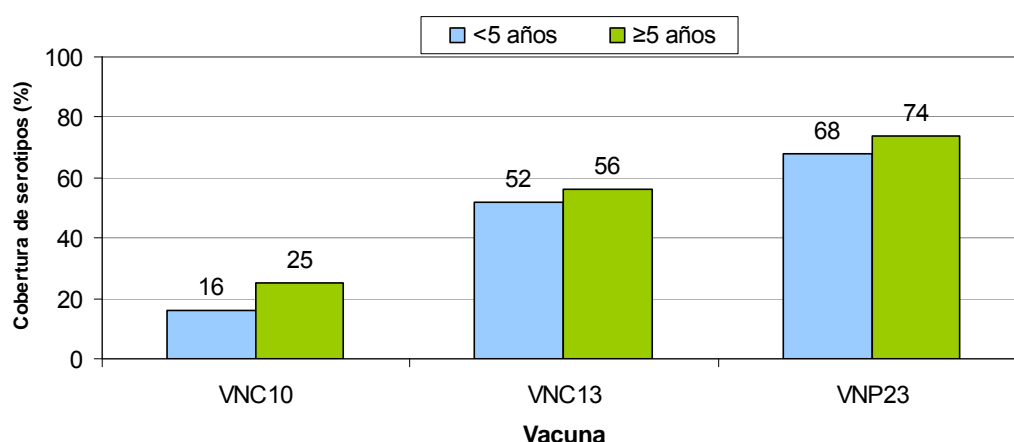
### 1.5. Cambios en la distribución de los serotipos de neumococo causantes de ENI

El porcentaje de casos serotipados en cada periodo fue, respectivamente, 97%, 94% y 96% en niños menores de 5 años ( $p=0,804$ ), y 93%, 81% y 83% en personas de 5 años y más ( $p<0,001$ ).

En 2001-2003, sólo el 37% de todos los casos de ENI y el 49% de los casos en niños menores de 5 años fueron debidos a serotipos incluidos en la VNC7. En 2004-2009, entre niños menores de 5 años las proporciones de casos de ENI cubiertos por serotipos contenidos en la VNC7 y la VNC13 fueron respectivamente, 9% y 78%, y estos porcentajes entre los casos de 5 años y más de edad fueron 19% y 72%. El serotipo más común en ambos grupos de edad fue el 19A (32% y 14%, respectivamente) (Tablas 13 y 14).

In 2010-2013, los serotipos más comunes en menores de 5 años fueron el 19A (24%) y el 3 (12%), y en los casos de 5 años y más fueron el 3 (18%), el 19A (11%) y el 7F (10%). En este último periodo, la proporción de casos de ENI en menores de 5 años causados por serotipos contenidos en la VNC10, la VNC13 y la VNP23 fueron 16%, 52% y 68%, respectivamente, y en las personas de 5 años y más las respectivas proporciones fueron 25%, 56% y 74% (Figura 15).

Figura 15. Porcentaje de cobertura de serotipos de las vacunas neumocócicas disponibles, en dos grupos de edad. Navarra, periodo 2010-2013.



VNC: vacuna neumocócica conjugada. VNP23: vacuna neumocócica polisacárida 23-valente.

Tabla 12. Distribución de serotipos en los casos menores de 5 años en tres periodos con diferente uso de vacunas neumocócicas conjugadas (VNC). Navarra, 2001-2013.

Serotipos	2001-2003 N (%)	2004-2009 N (%)	2010-2013 N (%)
<b>Serotipos VNC7</b>			
4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
6B	3 (5)	1 (1)	0 (0)
9V	0 (0)	1 (1)	0 (0)
14	11 (17)	3 (3)	0 (0)
18C	2 (3)	1 (1)	0 (0)
19F	13 (20)	3 (3)	0 (0)
23F	3 (5)	1 (1)	1 (4)
Subtotal	32 (49)	10 (9)	1 (4)
<b>Serotipos adicionales VNC13</b>			
1	6 (9)	16 (15)	2 (8)
3	6 (9)	5 (5)	3 (12)
5	0 (0)	1 (1)	0 (0)
6A	6 (9)	2 (2)	0 (0)
7F	1 (2)	15 (14)	1 (4)
19A	9 (14)	34 (32)	6 (24)
Subtotal	28 (43)	73 (69)	12 (48)
<b>Serotipos sólo VNP23</b>			
8	0 (0)	0 (0)	0 (0)
9N	0 (0)	0 (0)	0 (0)
10A	1 (2)	2 (2)	0 (0)
11A	0 (0)	0 (0)	0 (0)
12F	0 (0)	1 (1)	2 (8)
15B	0 (0)	1 (1)	0 (0)
17F	0 (0)	1 (1)	0 (0)
20	0 (0)	0 (0)	0 (0)
22F	0 (0)	2 (2)	1 (4)
33F	0 (0)	2 (2)	1 (4)
Subtotal	1 (2)	9 (8)	4 (16)
<b>Serotipos no VNC13 ni VNP23</b>			
6C	1 (2)	2 (2)	1 (4)
15A	0 (0)	1 (1)	0 (0)
15C, 15F	2 (3)	3 (3)	0 (0)
16, 16F	0 (0)	1 (1)	1 (4)
23A, 23B	1 (2)	2 (2)	1 (4)
24, 24F	0 (0)	4 (4)	1 (4)
35, 35B, 35F	0 (0)	0 (0)	2 (8)
38	0 (0)	0 (0)	2 (8)
No tipable	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Subtotal	4 (6)	14 (13)	8 (32)
Total subtipados	65 (100)	106 (100)	25 (100)
No subtipados	2	7	1
Total	67	113	26

Tabla 13. Distribución de serotipos en los casos de 5 años y más en tres periodos con diferente uso de vacunas neumocócicas conjugadas (VNC). Navarra, 2001-2013.

Serotipos	2001-2003 N (%)	2004-2009 N (%)	2010-2013 N (%)
<b>Serotipos VNC7</b>			
4	14 (8)	13 (4)	4 (2)
6B	2 (1)	3 (1)	3 (2)
9V	5 (3)	10 (3)	0 (0)
14	21 (11)	26 (7)	8 (4)
18C	5 (3)	3 (1)	2 (1)
19F	7 (4)	6 (2)	3 (2)
23F	7 (4)	6 (2)	2 (1)
Subtotal	61 (33)	67 (19)	22 (12)
<b>Serotipos adicionales VNC13</b>			
1	21 (11)	40 (11)	5 (3)
3	24 (13)	45 (13)	32 (18)
5	0 (0)	1 (0)	0 (0)
6A	8 (4)	13 (4)	4 (2)
7F	14 (8)	36 (10)	18 (10)
19A	12 (6)	50 (14)	19 (11)
Subtotal	79 (43)	185 (53)	78 (43)
<b>Serotipos sólo VNP23</b>			
8	8 (4)	10 (3)	9 (5)
9N	4 (2)	3 (1)	6 (3)
10A	4 (2)	4 (1)	2 (1)
11A	5 (3)	7 (2)	3 (2)
12F	2 (1)	8 (2)	4 (2)
15B	0 (0)	2 (1)	1 (1)
17F	1 (1)	1 (0)	1 (1)
20	0 (0)	1 (0)	1 (1)
22F	7 (4)	8 (2)	10 (6)
33F	1 (1)	4 (1)	1 (1)
Subtotal	32 (17)	48 (14)	38 (21)
<b>Serotipos no VNC13 ni VNP23</b>			
6C	1 (1)	4 (1)	12 (7)
15A	1 (1)	5 (1)	6 (3)
15C, 15F	1 (1)	1 (0)	0 (0)
16, 16F	0 (0)	8 (2)	2 (1)
23A, 23B	1 (1)	9 (3)	11 (6)
24, 24F	0 (0)	5 (1)	3 (2)
35, 35B, 35F	2 (1)	4 (1)	2 (1)
No tipable	2 (1)	4 (1)	0 (0)
Otros <sup>a</sup>	5 (3)	8 (2)	6 (3)
Subtotal	13 (7)	48 (14)	42 (23)
Total subtipados	185 (100)	348 (100)	180 (100)
No subtipados	14	81	36
Total	199	429	216

<sup>a</sup> La categoría "otros" incluye serotipos no contenidos en la VNC13 ni en la VNP23 con frecuencia  $\leq 5$  casos en el periodo completo (11F, 13, 18A, 28, 29, 31, 34, 37 y 38).

### 1.6. Cambios estimados en la carga de enfermedad y aproximación a los costes de las VNC

Asumiendo que en ausencia de vacunación la incidencia de ENI del periodo 2001-2003 habría continuado hasta 2013, se estima que durante el periodo de uso de la VNC7 (2004-2009) ocurrieron alrededor de 41 (media anual de 7) casos menos que los esperados en ausencia de vacunación y 29 (media anual de 5) hospitalizaciones menos, la mayoría en niños. Además, se estima que habría ocurrido una muerte por ENI menos que las esperadas (Figura 16).

En los primeros años de uso de la VNC13 (2010-2013), comparado igualmente con el número de casos esperados en ausencia de vacunación, habrían ocurrido alrededor de 177 (media anual de 44) casos menos; de los que un 55%, 23% y 22% habrían sido en niños menores de 5 años, en personas de 5 a 64 años y en las de 65 años y más, respectivamente. Contando sólo los casos con hospitalización, respecto al número esperado habrían ocurrido en torno a 147 (media anual de 37) casos menos, de los que la mitad habrían sido en adultos. Además, se estiman alrededor de 13 (media anual de 3) muertes menos observadas que las esperadas (Figura 16), la mayoría en adultos.

De acuerdo con los datos del registro de vacunaciones, en 2004-2009, 31,173 niños recibieron al menos una dosis de VNC y se administraron en total 90.053 dosis. Durante 2010-2013, 27.145 niños recibieron al menos una dosis de VNC y en total las dosis administradas fueron 78.045.

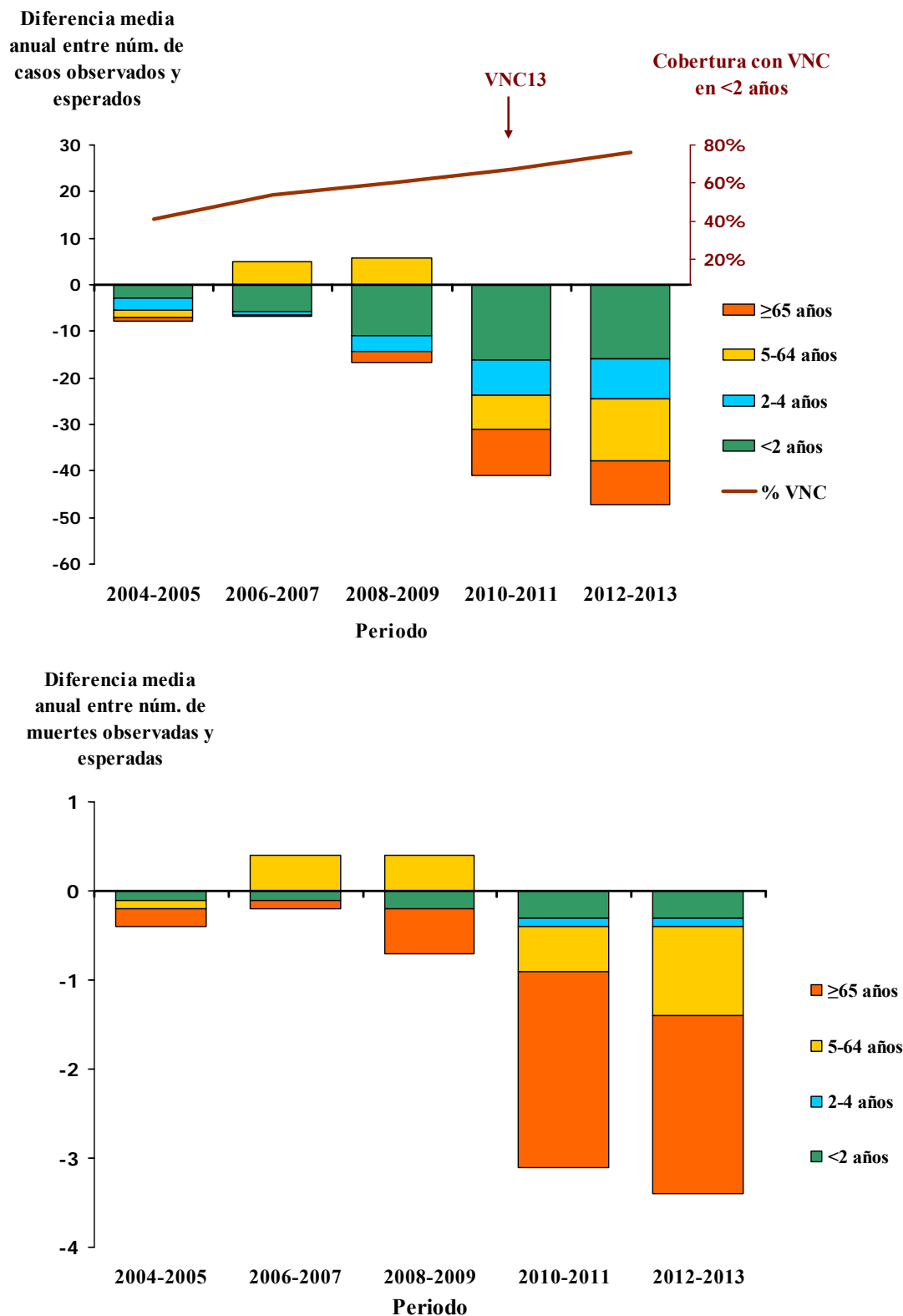
Asumiendo que los cambios en la carga de enfermedad tanto en niños como en adultos fueron debidos a la vacunación infantil con VNC, se estima que en el periodo 2004-2009 se habría prevenido un caso por cada 758 niños vacunados y una hospitalización por cada 1060 niños vacunados. El número de dosis administradas por cada caso prevenido fue de 2188, cuyo coste según el precio de venta en farmacias ascendió a 164.087 euros. Además, se estima que se ha prevenido una muerte por cada 31.173 niños vacunados o por cada 90.053 dosis administradas, con un coste de 6.752.173 euros (Tabla 14).

Bajo las mismas asunciones, se estima que durante 2010-2013 se habrá prevenido un caso por cada 154 niños vacunados y una hospitalización por cada 185 niños vacunados. El número de dosis administradas por cada caso de ENI prevenido habría sido de 442, con un coste de 33.388 euros. Estas estimaciones también sugieren que se habrá prevenido una muerte por cada 2074 niños vacunados o por cada 5962 dosis administradas, que habrán tenido un coste de 450.622 euros (Tabla 14).

Todos los costes mencionados se refieren únicamente a la vacuna, sin incluir los costes de su administración ni el de posibles efectos adversos.



Figura 16. Diferencia entre el número observado y esperado de casos y de muertes por enfermedad neumocócica invasiva y cobertura vacunal en niños menores de 2 años, por periodos y grupos de edad. Navarra, 2004-2013.



VNC13: vacuna neumocócica conjugada 13-valente (introducida en 2010).

Tabla 14. Número estimado de eventos prevenidos y aproximación al coste de las dosis de vacunas neumocócicas conjugadas (VNC), en dos periodos.

Navarra, 2004-2013.

	2004-2009	2010-2013
Número total de eventos prevenidos		
Casos de ENI	41	177
Hospitalizaciones	29	147
Muertes	1	13
Media anual de eventos prevenidos		
Casos de ENI	7	44
Hospitalizaciones	5	37
Muertes	0,17	3,27
Número total de niños vacunados con VNC	31.173	27.145
Número total de dosis de VNC administradas	90.053	78.045
Coste medio de una dosis de vacuna <sup>a</sup>	74,98 €	75,58 €
Coste medio anual de las dosis administradas	1.125.362 €	1.474.660 €
Número de niños vacunados con VNC		
Por cada caso de ENI prevenido	758	154
Por cada hospitalización prevenida	1.060	185
Por cada muerte prevenida	31.173	2.074
Número de dosis de VNC administradas		
Por cada caso de ENI prevenido	2.188	442
Por cada hospitalización prevenida	3.061	531
Por cada muerte prevenida	90.053	5.962
Coste de las dosis de vacuna administradas		
Por cada caso de ENI prevenido	164.087 €	33.388 €
Por cada hospitalización prevenida	229.510 €	40.110 €
Por cada muerte prevenida	6.752.174 €	450.622 €

ENI: enfermedad neumocócica invasiva.

<sup>a</sup> Basado en los precios de venta al público con IVA de VNC7 (74,96 €), VNC10 (60,66 €) y VNC13 (77,91 € hasta agosto de 2012 y 76,34 € a partir de septiembre de 2012) [183].

## 2. EFECTOS INDIRECTO Y TOTAL DE LAS VNC EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS

### 2.1. Características de la cohorte e incidencia de enfermedad neumocócica invasiva según estado vacunal y periodo

Entre 2001 y 2014, se siguieron 120.980 niños. En la Tabla 15 se presentan las características de la cohorte por periodos.

Tabla 15. Características de la población incluida en la cohorte por periodos. Navarra, 2001-2014.

	2001–2004 (PA=116.007) %	2005–2007 (PA=90.829) %	2008–2010 (PA=93.335) %	2011–2014 (PA=124.937) %
Sexo				
Hombre	50,9	51,1	51,4	51,5
Mujer	49,1	48,9	48,6	48,5
Edad				
<2 años	35,9	35,4	35,8	35,7
2–5 años	64,1	64,6	64,2	64,3
Estado vacunal con VNC				
No vacunado	88,7	52,4	34,3	24,4
Vacunado ( $\geq 1$ dosis)	11,3	47,6	65,7	75,6

PA: personas-año. Los datos se presentan como porcentaje de personas-año en cada categoría.

En los periodos 2001–2004, 2005–2007, 2008–2010 y 2011–2014 se registraron 116.007, 90.829, 93.335 y 124.937 personas-año de seguimiento, de los que 11%, 48%, 66% y 76%, respectivamente, correspondieron a niños que habían recibido al menos una dosis de VNC. Considerando la VNC de mayor valencia recibida, en el último periodo un 52% de personas-año correspondió a niños con al menos una dosis de VNC13, 6% a niños con VNC10 y 18% a niños con VNC7. Durante el seguimiento, se registraron 206 casos de ENI, 84 de ellos

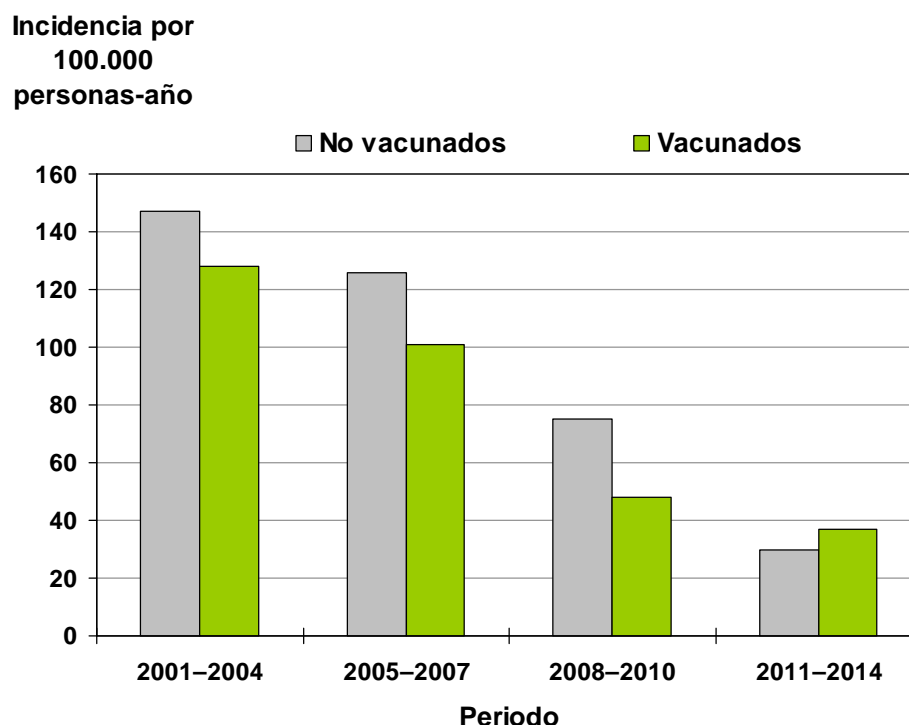
en niños que habían recibido al menos una dosis de VNC. La tasa de incidencia de ENI disminuyó a lo largo de los cuatro periodos: desde 75 a 66, 39 y 18 por 100.000 personas-año, respectivamente (Tabla 16); siendo los descensos en general más tempranos en los niños vacunados que en los no vacunados (Figura 17).

Tabla 16. Incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en niños menores de 5 años y menores de 2 años según estado de vacunación con vacunas neumocócicas conjugadas (VNC) y periodo. Navarra, 2001-2014.

Edad y periodo	No vacunados con VNC			Vacunados con VNC			Total		
	Nº de casos	Personas -año	Incidencia por 100.000 personas -año	Nº de casos	Personas -año	Incidencia por 100.000 personas -año	Nº de casos	Personas -año	Incidencia por 100.000 personas -año
<b>75 días a 59 meses</b>									
2001-2004	77	102.845	75	10	13.162	76	87	116.007	75
2005-2007	27	47.597	57	33	43.232	76	60	90.829	66
2008-2010	13	32.025	41	23	61.310	38	36	93.335	39
2011-2014	5	30.482	16	18	94.454	19	23	124.937	18
<b>75 días a 23 meses</b>									
2001-2004	51	34.626	147	9	7.014	128	60	41.640	144
2005-2007	18	14.331	126	18	17.805	101	36	32.136	112
2008-2010	8	10.700	75	11	22.697	48	19	33.397	57
2011-2014	3	9.872	30	13	34.731	37	16	44.603	36

Se excluyeron los casos con cultivo negativo (n= 0, 2, 6 y 5 en cada periodo, respectivamente).

Figura 17. Incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en niños menores de 2 años según estado vacunal con vacunas neumocócicas conjugadas y periodo. Navarra, 2001-2014.



## 2.2. Efectos indirecto y total de las VNC en menores de 5 años con respecto a la situación previa a la vacunación

En el grupo de referencia, niños no vacunados en el periodo 2001-2004, el 48% (36 de 75) de los casos serotipados fueron debidos a serotipos incluidos en la VNC7 y el 93% (70 de 75) a serotipos incluidos en la VNC13. Se observó un progresivo efecto indirecto de las VNC en la prevención de la ENI por todos los serotipos en niños no vacunados, que alcanzó el 45% (HR 0,55; IC 95%: 0,30-0,98) en 2008-2010 y 78% (HR 0,22; IC 95%: 0,09-0,55) en 2011-2014. Este efecto indirecto fue similar al efecto protector total (directo e indirecto) en niños vacunados, que alcanzó el 53% (HR 0,47; IC 95%: 0,29-0,74) en 2008-2010 y 76% (HR 0,24; IC 95%: 0,14-0,40) en 2011-2014 (Tabla 17 y Figura 18).

Tabla 17. Efectos indirecto y total de las vacunas neumocócicas conjugadas (VNC) en menores de 5 años, con los niños no vacunados en el periodo de bajo uso de VNC (2001-2004) como categoría de referencia. Navarra, 2001-2014.

Serotipos y periodo	No vacunados con VNC (efecto indirecto) <sup>a</sup>				Vacunados con VNC (efecto total) <sup>a</sup>			
	Nº de casos	HR	IC 95%	Valor de P	Nº de casos	HR	IC 95%	Valor de P
Todos los serotipos								
2001-2004	77	1			10	0,77	0,40-1,49	0,430
2005-2007	27	0,80	0,52-1,30	0,317	33	0,90	0,60-1,35	0,589
2008-2010	13	0,55	0,30-0,98	0,044	23	0,47	0,29-0,74	0,001
2011-2014	5	0,22	0,09-0,55	0,001	18	0,24	0,14-0,40	<0,001
Serotipos VNC7 <sup>b</sup>								
2001-2004	36	1			1	0,15	0,02-1,08	0,058
2005-2007	4	0,26	0,09-0,73	0,011	0	0	0,00-Ind.	<0,001 <sup>c</sup>
2008-2010	1	0,09	0,01-0,66	0,018	0	0	0,00-Ind.	<0,001 <sup>c</sup>
2011-2014	1	0,10	0,01-0,70	0,021	0	0	0,00-Ind.	<0,001 <sup>c</sup>
Serotipos adicionales								
VNC13 <sup>b</sup>								
2001-2004	34	1			6	1,08	0,45-2,57	0,872
2005-2007	15	1,00	0,54-1,83	0,987	22	1,37	0,80-2,35	0,251
2008-2010	9	0,86	0,41-1,79	0,679	17	0,79	0,44-1,41	0,418
2011-2014	4	0,40	0,14-1,14	0,085	3	0,09	0,03-0,30	<0,001
Serotipos no VNC13 <sup>b</sup>								
2001-2004	5	1			3	3,43	0,82-14,42	0,092
2005-2007	4	1,85	0,50-6,90	0,358	9	3,66	1,23-10,94	0,020
2008-2010	3	1,94	0,46-8,10	0,366	6	1,84	0,56-6,04	0,313
2011-2014	0	0	0,00-Ind.	0,273 <sup>c</sup>	14	2,84	1,02-7,88	0,045

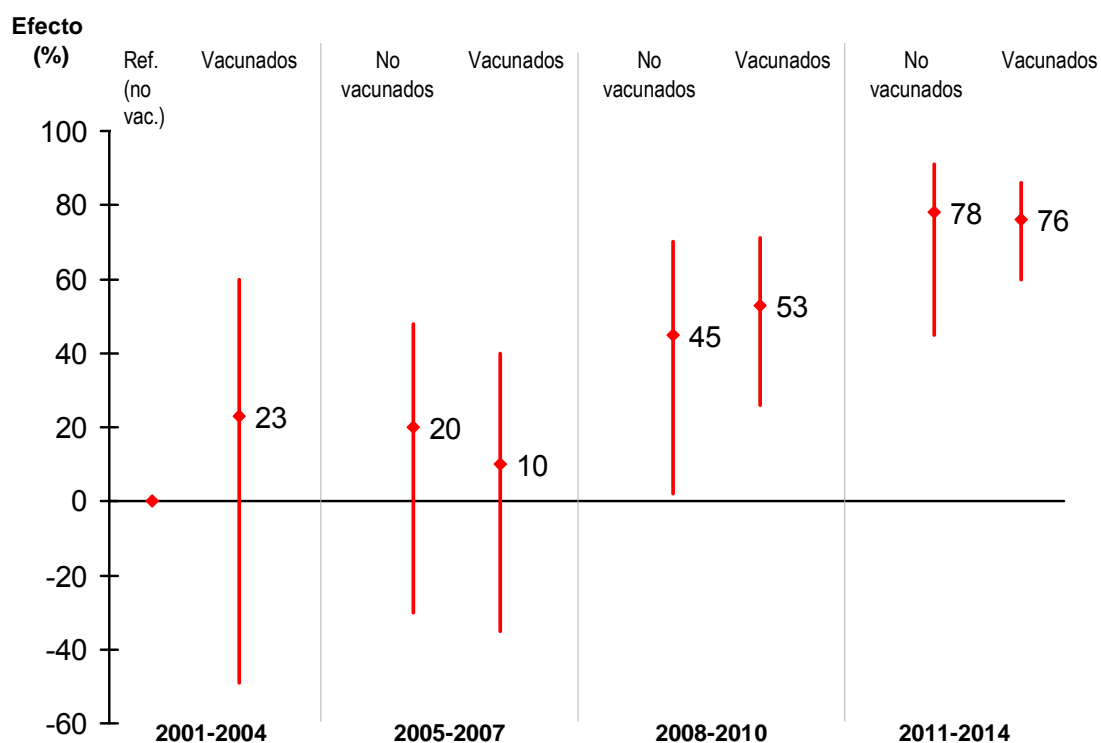
HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; Ind.: indeterminado.

<sup>a</sup> Regresión de Cox ajustada por edad como escala del tiempo, sexo y una variable que combina periodos y estado vacunal.

<sup>b</sup> Los casos no serotipados se excluyeron de los análisis por grupo de serotipo (n= 2, 6, 0 y 1 en cada periodo, respectivamente).

<sup>c</sup> Valor de p obtenido por el test exacto mid-p de dos colas sin corrección específica.

Figura 18. Efectos indirecto y total de las vacunas neumocócicas conjugadas (VNC) frente a todos los serotipos en menores de 5 años, con los niños no vacunados en el periodo 2001-2004 como categoría de referencia. Navarra, 2001-2014.



Regresión de Cox ajustada por edad como escala del tiempo, sexo y una variable que combina periodos y estado vacunal. Los casos no serotipados se excluyeron de los análisis por grupo de serotipo (n= 2, 6, 0 y 1 en cada periodo, respectivamente).

El efecto de las VNC en la prevención de ENI debida a los serotipos incluidos en la VNC7 fue más temprano y más pronunciado en niños vacunados que en los no vacunados, con un único fallo vacunal en el periodo 2001-2004, y 100% de efecto total entre 2005 y 2014. Frente a estos serotipos, en los niños no vacunados se observó un importante efecto indirecto de 74% (HR 0,26; IC 95%: 0,09–0,73) en el periodo 2005-2007 y 90% (HR 0,10; IC 95%: 0,01–0,70) en 2011-2014. En el último periodo el efecto total frente a ENI causada por serotipos adicionales de la VNC13 fue de 91% (HR 0,09; IC 95%: 0,03–0,30). La incidencia de ENI debida a serotipos no incluidos en la VNC13 en

niños vacunados en el periodo 2011-2014 fue más alta que la del grupo de referencia (HR 2,84; IC 95%: 1,02–7,88) (Tabla 17).

En los análisis de sensibilidad asignando los casos no serotipados alternativamente a cada grupo de serotipos, los resultados principales apenas se afectaron. Solamente el efecto indirecto frente a los serotipos VNC7 en 2005-2007, y el mayor riesgo de ENI por serotipos no VNC13 en los niños vacunados en 2011-2014 perdieron significación estadística de  $p < 0,05$  a  $p < 0,09$  (Tabla 18).

### **2.3. Efectos indirecto y total de la VNC13 en menores de 5 años con respecto al periodo de uso de la VNC7**

Tomando como referencia el periodo de uso de la VNC7 (2005-2009), se evaluó el efecto de la VNC13 en 2011-2014, obteniendo un estimador del efecto protector indirecto en niños no vacunados de 70% (HR 0,30; IC 95%: 0,12–0,77) y un efecto total en niños vacunados con la VNC13 de 61% (HR 0,39; IC 95%: 0,22–0,70) frente a ENI por todos los serotipos. En un análisis similar limitado a los casos de ENI causados por serotipos incluidos en la VNC13, el efecto total fue 90% (HR 0,10; IC 95%: 0,03–0,32) (Tabla 19).

Resultados similares se obtuvieron en los análisis de sensibilidad asignando los casos no serotipados alternativamente a cada grupo de serotipos (Tabla 20).



Tabla 18. Análisis de sensibilidad <sup>a</sup>. Efectos indirecto y total de las vacunas neumocócicas conjugadas (VNC), con los niños no vacunados en el periodo de bajo uso de VNC (2001-2004) como categoría de referencia.

Serotipos y periodo	No vacunados con VNC (efecto indirecto) <sup>b</sup>				Vacunados con VNC (efecto total) <sup>b</sup>			
	Nº de casos	HR	IC 95%	Valor de P	Nº de casos	HR	IC 95%	Valor de P
Todos los serotipos								
2001–2004	77	1			10	0,77	0,40–1,49	0,437
2005–2007	27	0,80	0,52–1,24	0,317	33	0,90	0,60–1,35	0,601
2008–2010	13	0,55	0,30–0,98	0,044	23	0,47	0,29–0,75	0,001
2011–2014	5	0,22	0,09–0,55	0,001	18	0,24	0,15–0,40	<0,001
Serotipos VNC7								
2001–2004	38	1			1	0,15	0,02–1,09	0,061
2005–2007	8	0,49	0,23–1,04	0,063	2	0,11	0,06–0,45	0,002
2008–2010	1	0,09	0,01–0,62	0,015	0	0	0,00–Ind.	<0,001 <sup>c</sup>
2011–2014	1	0,09	0,01–0,66	0,018	1	0,03	0,00–0,20	<0,001
Serotipos adicionales								
VNC13								
2001–2004	36	1			6	1,04	0,44–2,48	0,920
2005–2007	19	1,19	0,68–2,07	0,548	24	1,43	0,85–2,40	0,175
2008–2010	9	0,81	0,39–1,68	0,570	17	0,75	0,42–1,33	0,326
2011–2014	4	0,38	0,14–1,07	0,067	4	0,12	0,04–0,33	<0,001
Serotipos no VNC13								
2001–2004	7	1			3	2,62	0,67–10,17	0,165
2005–2007	8	2,61	0,95–7,19	0,064	11	3,31	1,28–8,55	0,014
2008–2010	3	1,38	0,36–5,34	0,640	6	1,34	0,45–4,00	0,596
2011–2014	0	0	0,00–Ind.	0,150 <sup>c</sup>	15	2,21	0,90–5,42	0,084

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; Ind.: indeterminado.

<sup>a</sup> Todos los casos no serotipados (n=9) fueron alternativamente incluidos en cada análisis por grupo de serotipo.

<sup>b</sup> Regresión de Cox ajustada por edad como escala del tiempo, sexo y una variable que combina periodos y estado vacunal.

<sup>c</sup> Valor de p obtenido por el test exacto mid-p de dos colas sin corrección específica.

Tabla 19. Efectos indirecto y total de las vacunas neumocócicas conjugadas (VNC) en menores de 5 años, con los niños no vacunados en el periodo de uso de VNC7 (2005-2009) como categoría de referencia. Navarra, 2005-2014.

	Nº de casos	Perso- nas-año	HR <sup>a</sup>	IC 95%	Valor de P
<u>Todos los serotipos</u>					
Periodo 2005–2009, no vacunados (categoría referencia)	37	69.667	1		
Periodo 2005–2009, vacunados con VNC7/10	52	82.667	1,03	0,67–1,58	0,889
Periodo 2011–2014, no vacunados (efecto indirecto)	5	30.482	0,30	0,12–0,77	0,012
Periodo 2011–2014, vacunados con VNC7/10 (efecto total)	1	29.976	0,09	0,01–0,65	0,017
Periodo 2011–2014, vacunados con VNC13 (efecto total)	17	64.376	0,39	0,22–0,70	0,002
<u>Serotipos VNC13<sup>b</sup></u>					
Periodo 2005–2009, no vacunados (categoría referencia)	27	69.667	1		
Periodo 2005–2009, vacunados con VNC7/10	36	82.667	0,92	0,58–1,46	0,714
Periodo 2011–2014, no vacunados (efecto indirecto)	5	30.482	0,42	0,16–1,08	0,071
Periodo 2011–2014, vacunados con VNC7/10 (efecto total)	0	29.976	0	0,00–Ind.	<0,001 <sup>c</sup>
Periodo 2011–2014, vacunados con VNC13 (efecto total)	3	64.376	0,10	0,03–0,32	<0,001
<u>Serotipos no VNC13<sup>b</sup></u>					
Periodo 2005–2009, no vacunados (categoría referencia)	6	69.667	1		
Periodo 2005–2009, vacunados con VNC7/10	14	82.667	1,63	0,62–4,24	0,321
Periodo 2011–2014, no vacunados (efecto indirecto)	0	30.482	0	0,00–Ind.	0,113 <sup>c</sup>
Periodo 2011–2014, vacunados con VNC7/10 (efecto total)	1	29.976	0,69	0,08–5,94	0,737
Periodo 2011–2014, vacunados con VNC13 (efecto total)	13	64.376	1,67	0,63–4,43	0,305

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; Ind.: indeterminado.

<sup>a</sup> Regresión de Cox ajustada por edad como escala del tiempo, sexo y una variable que combina periodos y estado vacunal.

<sup>b</sup> Los casos no serotipados se excluyeron de los análisis por grupo de serotipo (n= 6 y 1 en cada uno de los dos periodos, respectivamente).

<sup>c</sup> Valor de p obtenido por el test exacto mid-p de dos colas sin corrección específica.

Tabla 20. Análisis de sensibilidad<sup>a</sup>. Efectos indirecto y total de las vacunas neumocócicas conjugadas (VNC), con los niños no vacunados en el periodo de uso de VNC7 (2005-2009) como categoría de referencia.

	Nº de casos	Personas-año	HR <sup>b</sup>	IC 95%	Valor de P
<u>Todos los serotipos</u>					
Periodo 2005–2009, no vacunados (categoría referencia)	37	69.667	1		
Periodo 2005–2009, vacunados con VNC7/10	52	82.667	1,03	0,67–1,58	0,889
Periodo 2011–2014, no vacunados (efecto indirecto)	5	30.482	0,30	0,12–0,77	0,012
Periodo 2011–2014, vacunados con VNC7/10 (efecto total)	1	29.976	0,09	0,01–0,65	0,017
Periodo 2011–2014, vacunados con VNC13 (efecto total)	17	64.376	0,39	0,22–0,70	0,002
<u>Serotipos VNC13</u>					
Periodo 2005–2009, no vacunados (categoría referencia)	31	69.667	1		
Periodo 2005–2009, vacunados con VNC7/10	38	82.667	0,91	0,57–1,48	0,713
Periodo 2011–2014, no vacunados (efecto indirecto)	5	30.482	0,36	0,14–0,93	0,035
Periodo 2011–2014, vacunados con VNC7/10 (efecto total)	0	29.976	0	0-Ind.	<0,001 <sup>c</sup>
Periodo 2011–2014, vacunados con VNC13 (efecto total)	4	64.376	0,11	0,04–0,32	<0,001
<u>Serotipos no VNC13</u>					
Periodo 2005–2009, no vacunados (categoría referencia)	10	69.667	1		
Periodo 2005–2009, vacunados con VNC7/10	16	82.667	1,16	0,52–2,56	0,719
Periodo 2011–2014, no vacunados (efecto indirecto)	0	30.482	0	0-Ind.	0,038 <sup>c</sup>
Periodo 2011–2014, vacunados con VNC7/10 (efecto total)	1	29.976	0,36	0,04–2,85	0,330
Periodo 2011–2014, vacunados con VNC13 (efecto total)	14	64.376	1,14	0,50–2,60	0,750

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; Ind.: indeterminado.

<sup>a</sup> Todos los casos no serotipados (n=7) fueron alternativamente incluidos en cada análisis por grupo de serotipo.

<sup>b</sup> Regresión de Cox ajustada por edad como escala del tiempo, sexo y una variable que combina periodos y estado vacunal.

<sup>c</sup> Valor de p obtenido por el test exacto mid-p de dos colas sin corrección específica.

### 3. EFECTO DIRECTO DE LA VNC13 EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS

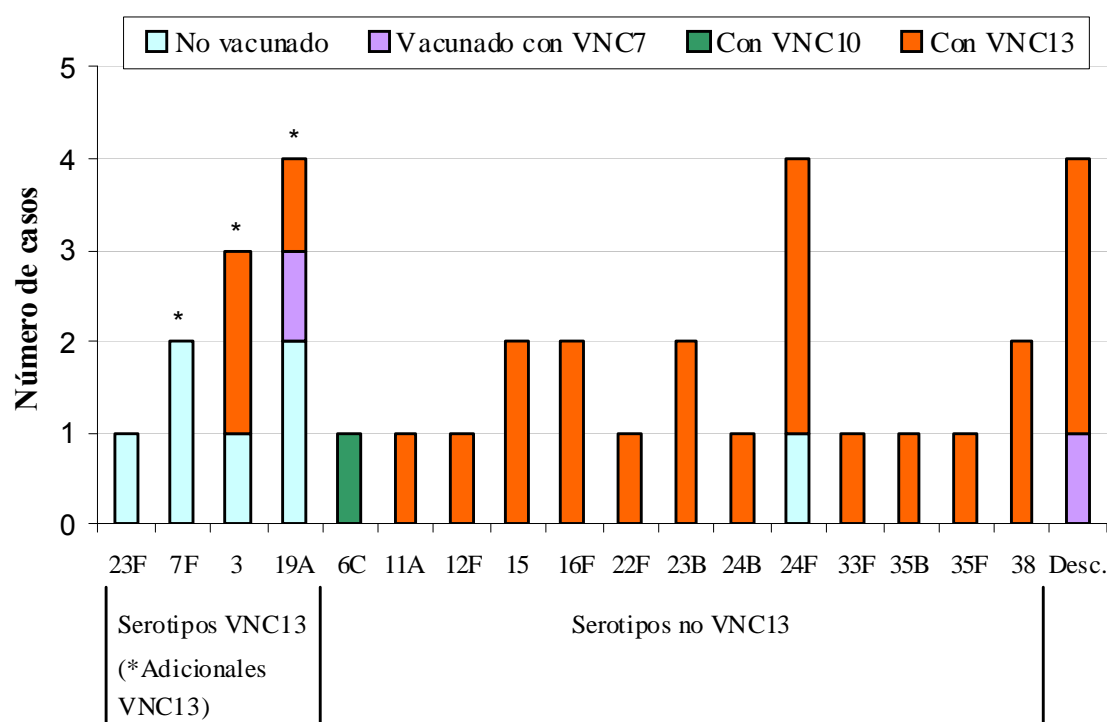
Entre julio de 2010 y diciembre de 2014, se registraron 34 casos de ENI. La mediana de edad fue 18,9 meses (rango 3,4–57,7). Por presentación clínica los casos se distribuyeron así: 17 (50%) bacteriemias, 14 (41%) neumonías y 3 (9%) meningitis. En 30 casos (88%) el serotipo estuvo disponible: 10 casos fueron causados por serotipos incluidos en la VNC13 y 20 casos por serotipos no incluidos en la misma (Tabla 21).

Tabla 21. Características clínicas de los casos de enfermedad neumocócica invasiva incluidos en el estudio caso-control. Navarra, julio 2010–diciembre 2014.

	Casos (N=34)
Edad, mediana (rango), meses	18,9 (3,4–57,7)
Presentación clínica	
Meningitis	3 (9%)
Neumonía	14 (41%)
Bacteriemia	17 (50%)
Método de detección	
Cultivo	29 (85%)
PCR o detección de antígeno (líquido pleural)	5 (15%)
Empiema	6 (18%)
Shock séptico	2 (6%)
Hospitalización	30 (88%)
Ingreso en una unidad de cuidados intensivos	10 (29%)
Días de estancia hospitalaria, mediana (rango)	6 (1–33)
Evolución	
Curado	33 (97%)
Secuelas	1 (3%)
Fallecimiento	0 (0%)
Serotipo	
Serotipo VNC7	1 (3%)
Serotipo adicional VNC13	9 (26%)
Serotipo no VNC13	20 (59%)
Desconocido	4 (12%)
VNC:	vacuna                      neumocócica                      conjugada.

Se registraron dos fallos vacunales debidos al serotipo 3 en niños inmunocompetentes quienes habían recibido 4 dosis de VNC13. Además, hubo un caso causado por el serotipo 19A (serotipo incluido en VNC13, pero no en las otras VNC) en un niño que había recibido la serie primaria de tres dosis de VNC10 y una dosis de refuerzo de VNC13. Todos, salvo uno de los 7 casos en niños no vacunados fueron debidos a serotipos contenidos en la VNC13, mientras que la mayoría de los casos ocurridos en niños vacunados (18 de los 21) fueron causados por serotipos no incluidos en la VNC13 (Figura 19).

Figura 19. Número de casos de enfermedad neumocócica invasiva en el estudio caso-control por serotipo y vacuna de mayor valencia recibida. Navarra, julio de 2010 a diciembre de 2014 (N=34).



VNC: vacuna neumocócica conjugada; Desc: desconocido.

Los 34 casos y los 272 controles emparejados presentaron similares características sociodemográficas y condiciones médicas subyacentes, con la única excepción de una mayor proporción de hombres entre los casos (71% versus 51%,  $p=0,037$ ) (Tabla 22).

Los casos y los controles fueron similares en la historia de vacunación con VNC: 27 casos (79%) y 217 controles (80%) habían recibido al menos una dosis de cualquier VNC, y 24 casos (71%) y 198 controles (73%) habían recibido VNC13 (Tabla 22). No hubo ningún niño con una única dosis administrada en los 14 días previos a la fecha de referencia.

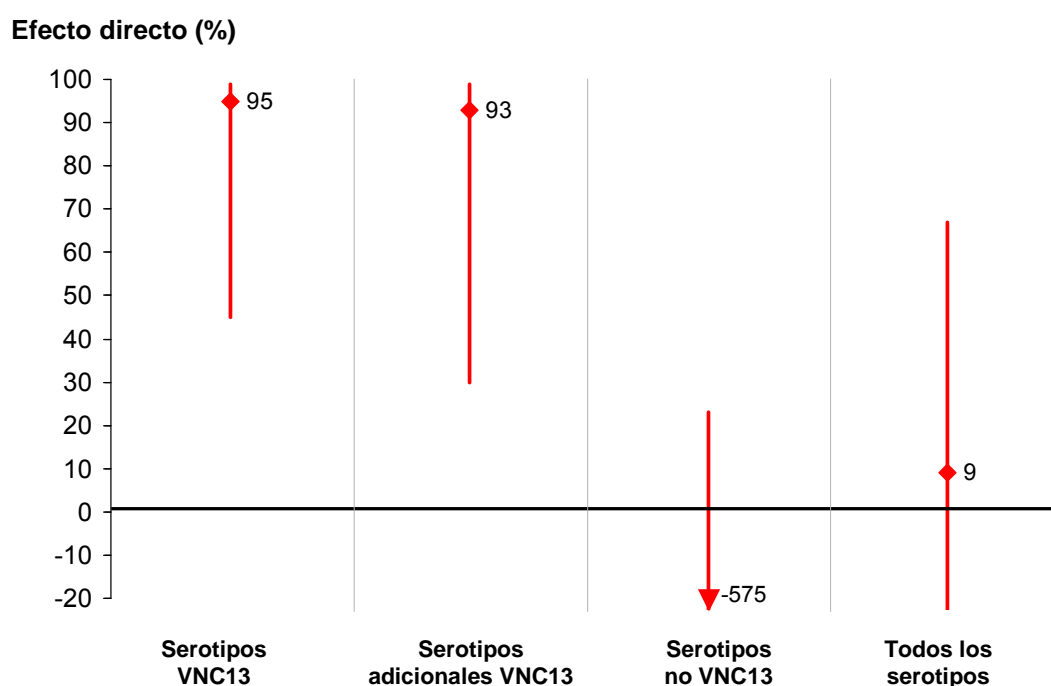
El efecto directo ajustado de al menos una dosis de VNC13 (incluyendo esquemas mixtos de VNC13 más VNC7 o VNC10) en la prevención de la ENI causada por serotipos contenidos en la VNC13 fue del 95% (OR 0,05; IC 95%: 0,01–0,55;  $p=0,014$ ) y 93% (OR 0,07; IC 95%: 0,01–0,70;  $p=0,023$ ) cuando se restringió el análisis a la ENI causada por serotipos adicionales de la VNC13. Por el contrario, los casos debidos a serotipos no contenidos en la VNC13 tuvieron una odds de vacunación con VNC13 más alta que los controles, aunque con un intervalo de confianza amplio incluyendo el efecto nulo (OR 6,75; IC 95%: 0,77–59,19;  $p=0,085$ ). En consecuencia, no se detectó un efecto directo significativo de la VNC13 en la prevención de la ENI por todos los serotipos (OR 0,91; IC 95%: 0,33–2,49;  $p=0,848$ ) (Tabla 23, Figura 20).

Hallazgos similares se obtuvieron para pautas de sólo VNC13, es decir excluyendo esquemas mixtos, así como para al menos tres dosis de VNC13 (Tabla 23). Igualmente, los estimadores del efecto directo de al menos una dosis de VNC13 fueron similares cuando se excluyeron los niños con cualquier condición médica subyacente (Tabla 24).

Tres casos y 19 controles habían recibido VNC7 o VNC10 sin VNC13, por lo que también se estimó el efecto directo de esta vacunación, aunque con intervalos de confianza muy amplios. En comparación con los niños no vacunados, el efecto de al menos una dosis de VNC7 o VNC10 en la prevención de la ENI causada por serotipos contenidos en la VNC13 fue del 91% (OR 0,09; IC 95%: 0,01–1,66;  $p=0,106$ ), y 87% (OR 0,13; IC 95%: 0,01–2,45;  $p=1,174$ ) cuando se restringió el análisis a la ENI causada por serotipos adicionales de la

VNC13. Al igual que con VNC13, se observó un efecto negativo de VNC7 o VNC10 frente a los serotipos no incluidos en VNC13, aunque no fue estadísticamente significativo (OR 7,66; IC 95%: 0,38–154,19;  $p=0,184$ ) (Tabla 25).

Figura 20. Efecto directo de al menos una dosis de vacuna neumocócica conjugada 13-valente (VNC13) frente a enfermedad neumocócica invasiva, según grupo de serotipos. Navarra, julio 2010 – diciembre 2014.



Análisis mediante regresión logística condicional ajustada por sexo y nivel parental de ingresos. Algunos niños habían recibido otra VNC además de VNC13.

Tabla 22. Comparación de las características de los casos y los controles incluidos en el estudio caso-control. Navarra, julio 2010 – diciembre 2014.

	Casos (N=34)	Controles (N=272)	Valor de P <sup>a</sup>
Edad, mediana (rango), meses	18,9 (3,4–57,7)	18,9 (3,4–57,7)	
Sexo masculino	24 (71%)	139 (51%)	0,037
Residencia en área urbana	23 (68%)	184 (68%)	1,000
Número de otros convivientes en el hogar			0,476
1–2	7 (21%)	73 (27%)	
3	12 (35%)	107 (39%)	
4+	15 (44%)	92 (34%)	
Otros niños menores de 5 años en el hogar	16 (47%)	102 (38%)	0,282
Nivel parental de ingresos (€/año)			0,868
<18.000	19 (56%)	148 (54%)	
≥18.000	15 (44%)	124 (46%)	
Visitas a atención primaria en el año previo			0,309
0–2	6 (18%)	58 (21%)	
3–7	17 (50%)	100 (37%)	
8+	11 (32%)	114 (42%)	
Enfermedad crónica mayor <sup>b</sup>	1 (3%)	7 (3%)	0,899
Historia de prematuridad o bajo peso al nacer	2 (6%)	11 (4%)	0,626
Cualquier condición médica subyacente <sup>c</sup>	3 (9%)	15 (6%)	0,451
Vacuna meningocócica conjugada C	34 (100%)	272 (100%)	1,000
Vacuna neumocócica polisacárida 23-valente	0 (0%)	0 (0%)	1,000
Al menos una dosis de cualquier VNC	27 (79%)	217 (80%)	0,957
Al menos tres dosis de cualquier VNC	19 (56%)	164 (60%)	0,552
VNC de mayor valencia recibida			0,955
No vacunación con VNC	7 (21%)	55 (20%)	
VNC7	2 (6%)	12 (4%)	
VNC10	1 (3%)	7 (3%)	
VNC13	24 (71%)	198 (73%)	

Los datos son número (%), salvo donde se especifica mediana (rango).

<sup>a</sup> Comparación teniendo en cuenta el emparejamiento, mediante regresión logística condicional.

<sup>b</sup> Definida como enfermedad crónica cardiovascular, respiratoria, neurológica, renal o hepática, diabetes, inmunosupresión o cáncer.

<sup>c</sup> Definida como enfermedad crónica mayor, historia de prematuridad (<37 semanas de gestación) o bajo peso al nacer (<2500 g).



Tabla 23. Efecto directo de la vacuna neumocócica conjugada 13-valente (VNC13) frente a enfermedad neumocócica invasiva en el estudio caso-control. Navarra, julio 2010 – diciembre 2014.

Serotipos y número de dosis de VNC13	Casos	Controles	Efecto crudo <sup>a</sup>		Efecto ajustado <sup>b</sup>	
	Vacunados/ No vacunados	Vacunados/ No vacunados	OR (IC 95%)	Valor de P	OR (IC 95%)	Valor de P
Todos los serotipos						
≥1 dosis <sup>c</sup>	24/7	198/55	0,90 (0,33–2,41)	0,828	0,91 (0,33–2,49)	0,848
≥1 dosis (sin otra VNC)	21/7	174/55	0,85 (0,29–2,50)	0,770	0,86 (0,29–2,56)	0,788
≥3 dosis	14/7	123/55	0,75 (0,24–2,36)	0,622	0,75 (0,23–2,42)	0,629
Serotipos VNC13						
≥1 dosis <sup>c</sup>	3/6	47/19	0,15 (0,03–0,85)	0,032	0,05 (0,01–0,55)	0,014
≥1 dosis (sin otra VNC)	2/6	40/19	0,08 (0,01–0,76)	0,028	0,04 (0,00–0,57)	0,018
≥3 dosis	2/6	35/19	0,10 (0,01–0,96)	0,046	0,04 (0,00–0,61)	0,021
Serotipos adicionales VNC13						
≥1 dosis <sup>c</sup>	3/5	47/14	0,15 (0,03–0,86)	0,033	0,07 (0,01–0,70)	0,023
≥1 dosis (sin otra VNC)	2/5	40/14	0,08 (0,01–0,77)	0,029	0,05 (0,00–0,70)	0,027
≥3 dosis	2/5	35/14	0,10 (0,01–0,97)	0,047	0,05 (0,00–0,76)	0,031
Serotipos no VNC13						
≥1 dosis <sup>c</sup>	18/1	124/31	5,44 (0,64–46,17)	0,121	6,75 (0,77–59,19)	0,085
≥1 dosis (sin otra VNC)	16/1	114/31	5,03 (0,50–50,33)	0,169	5,70 (0,59–55,23)	0,133
≥3 dosis	9/1	69/31	4,48 (0,40–50,06)	0,223	5,08 (0,43–59,53)	0,196

No vacunados son niños con cero dosis de cualquier VNC; OR: odds ratio emparejada, con niños no vacunados como grupo de referencia; IC: intervalo de confianza.

<sup>a</sup> Regresión logística condicional.

<sup>b</sup> Regresión logística condicional ajustada por sexo y nivel parental de ingresos.

<sup>c</sup> Algunos niños habían recibido otra VNC además de VNC13.

Tabla 24. Análisis de sensibilidad. Efecto directo de al menos una dosis de vacuna neumocócica conjugada 13-valente frente a enfermedad neumocócica invasiva, excluyendo a los niños con cualquier condición médica<sup>a</sup>. Navarra, julio 2010 – diciembre 2014.

Serotipos	Casos	Controles	Efecto crudo <sup>b</sup>		Efecto ajustado <sup>c</sup>	
	Vacunados/ No vacunados	Vacunados/ No vacunados	OR (IC 95%)	Valor de <i>P</i>	OR (IC 95%)	Valor de <i>P</i>
Todos los serotipos	21/7	186/52	0,82 (0,31–2,21)	0,703	0,82 (0,30–2,24)	0,697
Serotipos VNC13	3/6	44/19	0,16 (0,03–0,90)	0,037	0,06 (0,01–0,58)	0,015
Serotipos adicionales VNC13	3/5	44/14	0,16 (0,03–0,91)	0,039	0,08 (0,01–0,73)	0,026
Serotipos no VNC13	16/1	117/28	4,41 (0,52–37,18)	0,173	5,51 (0,64–47,19)	0,120

No vacunados son niños con cero dosis de cualquier VNC; OR: odds ratio apareada, con niños no vacunados como grupo de referencia; IC: intervalo de confianza.

<sup>a</sup> Condición médica se definió como enfermedad crónica mayor, prematuridad o de bajo peso al nacer.

<sup>b</sup> Regresión logística condicional.

<sup>c</sup> Regresión logística condicional ajustada por sexo y nivel parental de ingresos.

Tabla 25. Estimadores del efecto directo de al menos una dosis de vacuna neumocócica conjugada 7-valente o 10-valente (sin recibir 13-valente) frente a enfermedad neumocócica invasiva en el estudio caso-control. Navarra, julio 2010 – diciembre 2014.

Serotipos	Casos	Controles	Efecto crudo <sup>a</sup>		Efecto ajustado <sup>b</sup>	
	Vacunados/ No vacunados	Vacunados/ No vacunados	OR (IC 95%)	Valor de <i>P</i>	OR (IC 95%)	Valor de <i>P</i>
Todos los serotipos	3/7	19/55	1,35 (0,28–6,42)	0,708	1,28 (0,25–6,52)	0,766
Serotipos VNC13	1/6	14/19	0,33 (0,03–3,27)	0,341	0,09 (0,01–1,66)	0,106
Serotipos adicionales VNC13	1/5	11/14	0,41 (0,04–4,54)	0,466	0,13 (0,01–2,45)	0,174
Serotipos no VNC13	1/1	5/31	5,94 (0,32–111,11)	0,233	7,66 (0,38–154,19)	0,184

No vacunados son niños con cero dosis de cualquier VNC; OR: odds ratio apareada, con niños no vacunados como grupo de referencia; IC: intervalo de confianza.

<sup>a</sup> Regresión logística condicional.

<sup>b</sup> Regresión logística condicional ajustada por sexo y nivel parental de ingresos.



## V. DISCUSIÓN



En Navarra, sin estar incluidas las VNC en el calendario oficial de vacunaciones, se ha alcanzado una cobertura con VNC13 cercana al 80% en menores de 2 años. El presente estudio demuestra una efectividad elevada de la VNC13 para prevenir ENI frente a serotipos vacunales. También se observa un efecto indirecto considerable, tanto en los niños no vacunados como en los adultos, que han visto reducida su incidencia de ENI por serotipos vacunales. En los niños vacunados se detectan signos sugestivos de un reemplazo de serotipos vacunales por otros no cubiertos por la vacuna, lo que puede haber disminuido el efecto preventivo de la misma; pero a pesar de ello, el balance de la vacunación es positivo, habiéndose conseguido una reducción neta en la incidencia de ENI en niños, y aunque menor, también en adultos.

## 1. IMPACTO DE LA VACUNACIÓN INFANTIL CON LA VNC13

En los primeros años de vacunación infantil con la VNC13 (2010-2013), con coberturas vacunales altas, en los niños menores de 5 años la incidencia de ENI por los serotipos incluidos en la VNC13 se redujo en un 81%, en comparación con el periodo 2004-2009 en el que se utilizaba la VNC7, resultando en una reducción del 69% (IC 95%: 52% a 81%) de la incidencia de ENI por todos los serotipos. Este descenso fue del 61% (IC 95%: 37% a 77%) cuando se restringió el análisis a los casos que requirieron hospitalización. En el grupo de 5 a 64 años y en los adultos mayores se han observado cambios en el mismo sentido, aunque de menor magnitud, de forma que en el conjunto de la población la incidencia de ENI ha descendido un 37% con respecto al periodo de uso de la VNC7.

La reducción de las tasas de incidencia de ENI, tanto en niños como en adultos, ha sido mucho más pronunciada cuando se ha cambiado a la VNC13 que cuando se extendió el uso de la VNC7, lo que se explica por la mejor cobertura de serotipos de la VNC13 frente a los serotipos circulantes y, hasta el momento, un menor efecto de reemplazo. También pudo haber contribuido el aumento de la cobertura vacunal, que en los niños menores de 2 años pasó de 25% a 61% y a 78% al final de 2003, 2009 y 2013, respectivamente.

### 1.1. Impacto en la incidencia de ENI

#### *Impacto en los niños menores de 5 años*

El marcado descenso de la ENI causada por serotipos incluidos en la VNC13 en los niños menores de 5 años, es consistente con la alta efectividad de esta vacuna frente a los serotipos vacunales encontrada en otros estudios [176, 177] y también en el presente trabajo en el análisis de casos y controles.

Para ver nuestros resultados en contexto con los de otros países o regiones, en la Tabla 26 se presentan las características y resultados principales de los estudios disponibles publicados hasta julio de 2015. Como se comentó en la introducción, en general los sistemas nacionales de vigilancia de la ENI en Europa detectan casi exclusivamente casos hospitalizados [67-69], por lo que, para facilitar las comparaciones, presentamos los resultados de Navarra tanto del total de la ENI como de la ENI con hospitalización.

El impacto que observamos en Navarra en los menores de 5 años es consistente con los descensos de la incidencia de ENI registrados en ese grupo de edad en los EEUU, que fueron del 64% según datos del sistema de vigilancia centinela *Active Bacterial Core* [72], del 70% en la ciudad de Nueva York [100] y del 58% en Alaska [90]; y es consistente también con el descenso de la tasa de hospitalización por ENI en ese mismo país, que fue del 64% y 55% en los niños menores de 2 años y los de 2 a 4 años, respectivamente [184] (Tabla 26).

Nuestros resultados también están en línea con lo descrito en la Comunidad de Madrid, donde la incidencia de ENI con hospitalización en menores de 5 años se redujo un 43% a 64%, según la edad, tras casi dos años desde el cambio a la VNC13 en el calendario oficial de vacunaciones [185, 186]. En Ontario, Canadá, tan sólo 14 meses después de la introducción de la VNC13 ya se registraba un descenso del 50% en la incidencia de ENI en menores de 5 años, si bien aún no se observaba un impacto en grupos de mayor edad [187]. De forma similar, en Noruega, en los primeros 21 meses de uso de la VNC13 la



incidencia de ENI se redujo un 60% en los menores de 2 años, aunque sin un descenso significativo en niños mayores [188] (Tabla 26).

Entre los países del entorno, Portugal presenta una situación de vacunación comparable con la de Navarra, ya que no han incluido las VNC en el calendario oficial de vacunaciones y estiman coberturas vacunales de 75% o más en menores de 2 años [189]. Allí también han observado descensos significativos de la incidencia de ENI en la población pediátrica, de entre 34% y 52% según la edad, si bien sus estimadores puntuales son algo más bajos que los de Navarra [189]. En otros países europeos, a pesar de coberturas vacunales más altas, el impacto a corto plazo de la VNC13 parece ser menor que en Navarra: en Francia reportaron descensos de la incidencia de ENI del 30% y 38% en los niños menores de 2 años y en los de 2 a 4 años, respectivamente [171]; en Inglaterra y Gales los respectivos descensos en esos dos grupos de edad fueron de 46% y 48% [178], y en Dinamarca fueron ambos del 39% [74] (Tabla 26).

Los estudios de Portugal y Francia se realizaron tras 30 meses de uso de la VNC13 [171, 189], por lo que evalúan un impacto más temprano que el estudiado en Navarra y esto podría ser una explicación del menor impacto descrito en esos países. Por otra parte, uno de los factores que más influye en el impacto de las VNC es la distribución de serotipos existente en la población antes de la introducción de la vacuna [59, 149, 157]. En Navarra, en el periodo anterior al cambio a la VNC13, cuando se utilizaba la VNC7, el 69% de los casos de ENI en menores de 5 años eran debidos a serotipos adicionales de la VNC13, mientras que esa proporción era menor, 56%, en Inglaterra y Gales y en Dinamarca [74, 178], lo que podría explicar un impacto menor en esos países que en Navarra. Este mismo factor puede estar relacionado con el impacto más bajo observado en Taiwán, en donde antes del cambio a la VNC13 solamente el 33% de los casos de ENI en menores de 5 años eran debidos a serotipos adicionales de esta vacuna y los descensos observados en la incidencia de ENI fueron de 21%, no significativos, en menores de 2 años y de 29% en niños de 2 a 5 años [190] (Tabla 26).

La mayoría de las evaluaciones del impacto de las VNC se han realizado tras su introducción en los programas oficiales de vacunación infantil financiados

públicamente. En Navarra las VNC han estado financiadas para niños con condiciones médicas de riesgo, pero para el resto de los niños el coste de la vacuna es asumido por los padres. A pesar de ello, en el periodo 2010-2013 las coberturas de VNC en los niños menores de 2 años alcanzaron el 78%. Cabe pensar que con coberturas más altas el impacto hubiese sido mayor, aunque probablemente se ha conseguido casi todo el impacto posible gracias a que el efecto indirecto fue sustancial, como se evidenció en el análisis de cohortes. De hecho, el impacto que encontramos es similar al descrito en lugares con coberturas vacunales más altas.

### *Impacto a través del efecto indirecto*

Diferentes estudios han descrito un potente efecto indirecto de las VNC [70, 73, 118, 136, 158, 159]. Este efecto puede explicar varios de nuestros hallazgos, como el que la incidencia de casos debidos a serotipos incluidos en estas vacunas haya disminuido también en grupos de edad no vacunados, y el que el descenso en la incidencia de enfermedad por serotipos vacunales en menores de 5 años haya sido mayor de lo esperable en función de la cobertura vacunal alcanzada. Esto último también pudo verse favorecido por la vacunación sistemática de los niños con factores de riesgo. Una tendencia natural descendente en la circulación de algunos serotipos vacunales también podría haber contribuido, como se ha sugerido en Portugal, en donde el descenso del serotipo 19A, incluido en la VNC13, empezó antes de la introducción de esta vacuna, y el descenso del serotipo 1, incluido en la VNC10 y en la VNC13, fue concomitante con la introducción de la primera de ellas, indicando que es poco probable que las VNC hayan desencadenado estos descensos, aunque la vacunación sí podría estar intensificando y contribuyendo a mantener esas tendencias [189].

En la población de 5 a 64 años y en la de 65 años y más, la incidencia de ENI por todos los serotipos se redujo en un 34% (IC 95%: 17% a 49%) y 23% (IC 95%: 3% a 39%), respectivamente. El incremento en la cobertura vacunal con la VNP23 en los mayores de 64 años posiblemente no contribuyó de forma

sustancial a estos hallazgos, ya que los descensos en la incidencia se limitaron a serotipos incluidos en las VNC, mientras que la incidencia por serotipos incluidos únicamente en la VNP23 se mantuvo sin cambios en este grupo de edad. Esto inclina a pensar que los cambios observados en los adultos mayores fueron con mayor probabilidad debidos al efecto indirecto de la vacunación infantil con VNC que al efecto directo de la VNP23, coincidiendo con lo referido por otros autores [126, 158].

Los descensos descritos tampoco son atribuibles al uso de VNC13 en adultos. El uso de esta vacuna en mayores de 50 años no se aprobó hasta julio de 2012 y en personas de 18 a 49 años hasta julio de 2013 [139]. No fue hasta mayo de 2013 cuando el sistema público empezó a financiarla a adultos y sólo a aquéllos con determinadas condiciones médicas, básicamente con inmunodepresión [173]. A fecha de cierre del presente estudio, el uso de la VNC13 en adultos ha sido mínimo y por lo tanto no puede explicar nuestros hallazgos.

El impacto que observamos en adultos es consistente con lo descrito en otros países después del cambio a la VNC13 en el calendario infantil. En las personas de 65 años y más la incidencia de ENI descendió un 25% en Inglaterra y Gales, un 21% en Noruega, un 18% en Dinamarca, un 15% en Francia y un 12%–19% (o un 29% la ENI con hospitalización) en los EEUU [72, 74, 171, 178, 184, 188]. En la población de 5 a 64 años, los estudios con más de tres años de uso de la VNC13 han encontrado descensos de 12%–16% (sólo en mayores de 18 años) en Dinamarca, de 18%–53% en los EEUU y de 28%–49% en Inglaterra y Gales, variando según la edad (Tabla 26) [72, 74, 178].

Tabla 26. Resumen de los estudios de impacto de la vacuna neumocócica conjugada 13-valente (VNC13) en la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva (ENI) ordenados según tiempo desde la introducción de esta vacuna.

Estudio	País o región	Periodo (y meses desde VNC13) <sup>a</sup>	Vacunación con VNC	Métodos	Comparación incidencia de ENI periodo VNC13 vs. situación previa (periodo VNC7) por grupos de edad
Rudnick et al, 2013 [187]	Ontario, Canadá	1995-2011 (14 meses)	En calendario • VNC7 desde ene-2005 • VNC10 desde nov-2009 • VNC13 desde nov-2010  Cobertura estimada 70-85% a los 2 años de edad.	Comparación antes-después. Basado en la vigilancia poblacional. Todos los grupos de edad.	Reducción de la incidencia en 2011 vs. 2009 • <5 años: 50% (p=0,003) • 5-14 años: sin cambios • Adultos: sin cambios
Steens et al, 2013 [188]	Noruega	2004-2012 (21 meses)	En calendario • VNC7 desde jul-2006 • VNC13 desde abr-2011  Cobertura 86% en niños nacidos en 2006, 92% en nacidos a partir de 2009.	Comparación antes-después. Basado en la vigilancia poblacional. Todos los grupos de edad.	Reducción de la incidencia en 2012 vs. 2010 • <2 años: 60% (13% a 83%)* • 2-4 años: 21% (-109% a 71%) • 5-19 años: 18% (-117% a 70%) • 20-49 años: 5% (-24% a 27%) • 50-64 años: 21% (1% a 36%)* • ≥65 años: 21% (8% a 30%)* • Todas edades: 18% (9% a 27%)*  Incremento en serotipos no vacunales (23B y 15A).
Kaplan et al, 2013 [202]	EEUU, 8 hospitales	2007-2011 (22 meses)	En calendario • VNC7 desde 2000 • VNC13 desde mar-2010  Cobertura con ≥3 dosis VNC ≥93% en niños 19-35 meses.	Comparación antes-después. Estudio en 8 hospitales. En niños.	Disminución del número absoluto de casos de ENI en los hospitales participantes en 2011 vs. media de 2007-2009 • <2 años: 53% • 2-4 años: 46%

Estudio	País o región	Periodo (y meses desde VNC13) <sup>a</sup>	Vacunación con VNC	Métodos	Comparación incidencia de ENI periodo VNC13 vs. situación previa (periodo VNC7) por grupos de edad
Picazo et al, 2013 [185, 186]	Comunidad de Madrid, España	May-2007 a abr-2012 (23 meses)	En calendario • VNC7 desde nov-2006 • VNC13 desde jun-2010 hasta jul-2012  Cobertura de VNC en <2 años ≥94%.	Comparación antes-después. Sólo incluye ENI con hospitalización. En <15 años.	Reducción de la incidencia de ENI con hospitalización en 2011/12 vs. 2007/10 • <1 año: 43% (p=0,026) • 1 año: 64% (p=0,001) • 2-4 años: 57% (p<0,001) • 5-14 años: 51% (p=0,003) • Total <15 años: 55% (p<0,001)*  Reversión del incremento de empiemas por descenso serotipos 1 y 19A.
Lepoutre et al, 2015 [171]	Francia	2001-2012 (~27 meses)	En calendario • VNC7 desde 2003 • VNC13 desde 2010  Cobertura de VNC de 94% en cohortes de nacimiento de 2008 y posteriores.	Comparación antes-después. Basado en la vigilancia por dos redes de laboratorios hospitalarios. Todos los grupos de edad.	Reducción de la incidencia en 2012 vs. 2008-2009 • <2 años: 30% (18% a 40%)* • 2-4 años: 38% (24% a 50%)* • 5-15 años: 50% (37% a 60%)* • 16-64 años: 20% (16% a 24%)* • ≥65 años: 15% (11% a 19%)* • Todas edades: 18% (16% a 21%)*
Simonsen, 2014 [184]	EEUU	Jul-2005 a jun-2012 (28 meses)	En calendario • VNC7 desde 2000 • VNC13 desde mar-2010.  Cobertura con VNC13 de 54% en <5 años en 2012.	Comparación antes-después (análisis de series temporales), estimación del cambio en tasas de hospitalización. A partir de base de datos privada de altas hospitalarias, incluye ~20% de las altas en los EEUU. Todos los grupos de edad.	Reducción de las hospitalizaciones por ENI en 2011/12 vs. 2007/08-2008/09 • <2 años: 64% (47% a 75%)* • 2 a 4 años: 55% (16% a 75%)* • 5 a 17 años: 25% (-24% a 54%) • 18 a 39 años: 37% (20% a 51%)* • 40 a 64 años: 13% (-1% a 26%) • ≥65 años: 29% (16% a 40%)*  En niños reversión del incremento de empiemas que se había producido en la era de VNC7.

Estudio	País o región	Periodo (y meses desde VNC13) <sup>a</sup>	Vacunación con VNC	Métodos	Comparación incidencia de ENI periodo VNC13 vs. situación previa (periodo VNC7) por grupos de edad
Aguiar et al, 2013  [189]	Portugal	Jul-2008 a jun-2012  (~30 meses)	No en calendario. Disponibles comercialmente • VNC7 desde 2001 • VNC10 desde 2009 • VNC13 desde 2010, predominante.  Cobertura: 75% en <2 años en 2008.	Comparación antes-después. Basado en red de vigilancia, incluye hospitales de todo el país. En <18 años.	Reducción de la incidencia en 2011/12 vs. 2008/09 • <1 año: 52% (p<0,001) • 1 año: 49% (p=0,002) • 2-4 años: 34% (p=0,002) • 5-17 años: 39% (p=0,003) • Total <18 años: 45%
Ben-Shimol et al, 2015  [71]	Israel	Jul-2004 a jun-2013  (32 meses)	En calendario • VNC7 desde jul-2009 • VNC13 desde nov-2010 Cobertura, niños 12–23 meses: • "Periodo VNC7" (2010/11) >70% con ≥2 dosis de VNC7 (la mayoría sin VNC13). • "Periodo VNC13" (2012/13) >70% con ≥2 dosis VNC13	Comparación antes-después. Basado en la vigilancia poblacional. En <5 años.	Reducción de la incidencia en 2012/13 vs. 2010/11, en <5 años • Neumonía bacteriémica: 56% (40% a 68%)* • ENI no-neumonía: 31% (11% a 47%)*
Regev-Yochay et al, 2015  [195]	Israel	Jul-2009 a jun-2013  (32 meses)	En calendario • VNC7 desde jul-2009 • VNC13 desde nov-2010  Cobertura en niños de 7–11 meses, ≥2 dosis VNC: 18% (2009), 81% (2010) y >89% a partir de 2011. Desde 2012 >86% con VNC13.	Comparación antes-después. Basado en la vigilancia poblacional. En adultos (≥18 años).	Reducción de la incidencia en 2012/13 vs. 2009/10 • 18-49 años: 39% (12% a 59%)* • 50-64 años: 21% (-11% a 46%) • ≥65 años: 15% (-13% a 35%) • Total adultos: 21% (5% a 35%)* Se redujo la proporción de empiemas y aumentó la de meningitis y la de casos con comorbilidades. Incremento de incidencia ENI por serotipos No-VNC13 de 64% en ≥65 años y 52% en el total adultos.

Estudio	País o región	Periodo (y meses desde VNC13) <sup>a</sup>	Vacunación con VNC	Métodos	Comparación incidencia de ENI periodo VNC13 vs. situación previa (periodo VNC7) por grupos de edad
Farnham et al, 2015 [100]	Ciudad de Nueva York, EEUU	2007-2012 (34 meses)	En calendario • VNC7 desde 2000 • VNC13 desde mar-2010  La cobertura de $\geq 1$ dosis de VNC13 en $< 5$ años se incrementó desde 48% en 2010 hasta 90% en 2012.	Comparación antes-después. Basado en la vigilancia poblacional. En $< 5$ años.	Reducción de la incidencia en 2011-2012 vs. 2007-2009 • $< 1$ año: 80% (54% a 92%)* • 1-2 años: 68% (42% a 82%)* • 3-4 años: 62% (28% a 80%)* • Total $< 5$ años: 70% (55% a 79%)*  Desaparecen diferencias raciales en incidencia de ENI.
Moore CE et al, 2014 [203]	Región de Oxfordshire, Inglaterra	1996 a mar-2013 (36 meses)	En calendario • VNC7 desde sep-2006 • VNC13 desde abr-2010 Cobertura: 94% en $< 1$ año y 92% en $< 2$ años en 2011-2012.	Análisis de las tendencias en la incidencia de ENI. Casos de los laboratorios de 11 hospitales. Todos los grupos de edad.	Tendencia de la incidencia en el periodo de VNC13, abr-2010 a mar-2013 • $< 2$ años: estable, se mantuvo baja. • $\geq 2$ años, niños y adultos: descenso del 18% anual, $p < 0,001$
Wei et al, 2015 [190]	Taiwán	2008-2013 (36 meses)	Disponibles • VNC7 desde 2005 • VNC13 desde 2011 <i>Catch-up</i> financiado en 2013 (1 dosis de VNC13 a niños de 2-5 años). Coberturas, $< 5$ años, $\geq 1$ dosis VNC7: 46% (2010), 4 dosis VNC10: 10% (2010-2013) y VNC13: 86% (2011-2013).	Comparación antes-después para evaluar impacto del programa de <i>catch-up</i> . Basado en la vigilancia poblacional. En niños $\leq 5$ años.	Reducción de la incidencia en 2013 vs. 2008-2010 • $< 2$ años: 21% (-12% a 45%) • 2-5 años: 29% (11% a 44%)*  Reducción de la incidencia en 2013 vs. 2011-2012 • $< 2$ años: 1% (-45% a 33%) • 2-5 años: 48% (34% a 59%)*  En 2013 se revirtió el incremento del serotipo 19A producido tras la introducción de VNC7.

Estudio	País o región	Periodo (y meses desde VNC13) <sup>a</sup>	Vacunación con VNC	Métodos	Comparación incidencia de ENI periodo VNC13 vs. situación previa (periodo VNC7) por grupos de edad
Weiss et al, 2015  [198]	Alemania	2009-2012  (37 meses)	En calendario • VNC7 desde jul-2006 • VNC10 desde abr-2009 • VNC13 desde dic-2009  Cobertura estimada de VNC >85% desde 2007. Cuota de mercado en 2010-2012 de 9% para VNC10 y 91% para VNC13.	Comparación antes-después. Vigilancia activa hospitalaria y vigilancia pasiva centinela por laboratorios. Sólo casos hospitalizados. Análisis captura-recaptura. En <16 años.	Reducción de la incidencia de ENI con hospitalización en 2012 vs. 2009 a) Meningitis • <2 años: -3% (-52% a 31%) • 2-4 años: 60% (17% a 81%)* • 5-15 años: 9% (-53% a 46%) • Total <16 años: 15% (-13% a 36%)  b) ENI no meningitis • <2 años: 30% (7% a 47%)* • 2-4 años: 39% (20% a 54%)* • 5-15 años: 83% (73% a 89%)* • Total <16 años: 50% (40% a 58%)*  La incidencia de ENI no-meningitis por serotipos no-VNC13 se incrementó en <2 años.
Moore RM et al, 2015  [72]	EEUU	Jul-2004 a jun-2013  (40 meses)	En calendario. • VNC7 desde 2000 • VNC13 desde mar-2010  Cobertura ≥3 dosis VNC13 76% en <1 año (2010-2012). Dosis suplementaria de VNC13 en 63% de <5 años que ya habían recibido esquema completo de VNC7.	Comparación antes-después, análisis de series temporales. Basado en la vigilancia centinela <i>Active Bacterial Core</i> . Los 10 sitios participantes cubren una población de ~30 millones. Todos los grupos de edad.	Reducción de la incidencia en 2012/13 vs. periodo de VNC7 • <5 años: 64% (59% a 68%)* • 5-17 años: 53% (35% a 64%)* • 18-49 años: 32% (22% a 40%)* • 50-64 años: 18% (10% a 26%)* • ≥65 años: 12% (-1% a 22%) • ≥65 años, en 2011/12: 19% (9% a 27%)*  La incidencia de ENI por serotipos no-VNC13 se incrementó en el grupo de 50-64 años.



Estudio	País o región	Periodo (y meses desde VNC13) <sup>a</sup>	Vacunación con VNC	Métodos	Comparación incidencia de ENI periodo VNC13 vs. situación previa (periodo VNC7) por grupos de edad
Guevara et al, 2014  [204]	Navarra, España	2001-2013  (43 meses)	No en calendario. Disponibles comercialmente • VNC7 desde jun-2001 • VNC10 desde nov-2009 • VNC13 desde jun-2010, predominante.  Cobertura VNC en <2 años, final 2003, 2009 y 2013: 25%, 61% y 78%, respectivamente.	Comparación antes-después de la incidencia y características clínicas de los casos. Basado en la vigilancia poblacional. Todos los grupos de edad.	Reducción incidencia en 2010-2013 vs. 2004-2009 a) ENI • <5 años: 69% (52% a 81%, p<0,001) • 5-64 años: 34% (17% a 49%, p<0,001) • ≥65 años: 23% (3% a 39%, p=0,024) • Todas edades: 37% (26% a 46%, p<0,001)  b) ENI con hospitalización • <5 años: 61% (37% a 77%, p<0,001) • 5-64 años: 31% (12% a 48%, p=0,002) • ≥65 años: 24% (3% a 41%, p=0,021) Todas edades: 33% (20% a 42%, p<0,001)  No reducción de la incidencia de meningitis. Aumento incidencia serotipos 6C y 15A en ≥65 años. Incremento en edad y comorbilidad en casos ≥5 años.
Harboe et al, 2014  [74]	Dinamarca	2000-2013  (45 meses)	En calendario • VNC7 desde oct-2007 • VNC13 desde abr-2010  Coberturas de 79% a 92%, dependiendo de la dosis, en las cohortes de nacimiento de 2007-2010.	Comparación antes-después. Basado en la vigilancia poblacional. Todos los grupos de edad.	Reducción de la incidencia en 2011-2013 vs. 2008-2010 • <2 años: 39% (15% a 57%)* • 2-4 años: 39% (7% a 61%)* • 5-17 años: -29% (-90% a 13%) • 18-49 años: 16% (4% a 27%)* • 50-64 años: 12% (2% a 22%)* • ≥65 años: 18% (12% a 24%)* • Todas edades: 14% (9% a 18%)*

Estudio	País o región	Periodo (y meses desde VNC13) <sup>a</sup>	Vacunación con VNC	Métodos	Comparación incidencia de ENI periodo VNC13 vs. situación previa (periodo VNC7) por grupos de edad
Slotved et al, 2014 [205]	Dinamarca	1943-2013 (45 meses)	Ídem.	Comparación antes-después. Laboratorio nacional de referencia. En lactantes de 0-90 días de edad, no vacunados.	Incidencia total de ENI en lactantes <90 días sin cambios tras la introducción de VNCs.
Bruce et al, 2015 [90]	Alaska, EEUU	2005-2013 (46 meses)	En calendario. • VNC7 disponible desde 2000 • VNC13 desde mar-2010  Cobertura con ≥3 dosis de VNC: 95-96% en niños de 19-35 meses (2010-2011).	Comparación antes-después. Basado en la vigilancia poblacional. Todos los grupos de edad.	Reducción de la incidencia en el periodo abr-2010 a dic-2013 vs. 2005-2008 • <2 años: 61% (p<0,001) • 2-4 años: 52% (p=0,006) • 5-17 años: 13% (p=0,592) • 18-44 años: 39% (p<0,001) • ≥45 años: 1% (p=0,921) • Total <5 años: 58% (p<0,001) • Total ≥18 años: 9% (p=0,209) • Todas edades: 19% (p<0,001)  No evidencian reemplazo de serotipos en <5 años.
Waight et al, 2015 [178]	Inglaterra y Gales	Jul-2008 a jun-2014 (51 meses)	En calendario • VNC7 desde sep-2006 • VNC13 desde abr-2010  Cobertura 94% para la serie primaria en <1 año y >90% para la dosis booster (Ingl. 2011/13).	Comparación antes-después. Basado en la vigilancia poblacional. Todos los grupos de edad.	Reducción incidencia en 2013/14 vs. 2008/09-2009/10 • <2 años: 46% (31% a 58%)* • 2-4 años: 48% (26% a 63%)* • 5-14 años: 49% (26% a 65%)* • 15-44 años: 46% (38% a 53%)* • 45-64 años: 28% (20% a 35%)* • ≥65 años: 25% (19% a 31%)* • Todas edades: 32% (28% a 36%)* Incremento de la incidencia de ENI por serotipos No-VNC13 en <5 y en ≥45 años.

<sup>a</sup>Periodo del estudio y meses desde la introducción de la VNC13 hasta la finalización del periodo de estudio. \*p<0,05

## 1.2. Impacto en el patrón de serotipos

La vacunación con VNC13 ha inducido cambios en el patrón de serotipos causantes de ENI en la dirección esperada. La proporción de enfermedad causada por serotipos incluidos en esta vacuna se redujo desde 78% a 52% en los niños menores de 5 años y desde 72% a 56% en el resto de la población. En correspondencia con lo anterior, ha habido un aumento relativo de los serotipos no vacunales; sin embargo, son las cifras absolutas o las tasas de incidencia las que permiten evaluar un posible efecto de reemplazo.

Tras la introducción de la VNC7 se observaron en Navarra [64, 161], al igual que en otros lugares [70, 87, 162, 166, 167, 170, 171], incrementos en la incidencia de ENI por serotipos no incluidos en esta vacuna, que se han atribuido al menos en parte a un efecto de reemplazo de serotipos. En Navarra estos incrementos se produjeron principalmente en los serotipos 19A y 7F, ambos incorporados en la VNC13 [64, 161]. Tras 43 meses desde el cambio a la VNC13, en contraste con lo ocurrido con la VNC7, no se detectó incremento de la incidencia de ENI por serotipos no vacunales en el total de la población menor de 5 años (sin distinción entre niños vacunados y no vacunados). Han podido influir el aumento de la cobertura vacunal y la mejor correspondencia entre los serotipos vacunales y los circulantes, ya que la proporción de casos por serotipos incluidos en la VNC13 fue del 78% antes de su introducción, mientras que antes de la extensión de la VNC7 solamente el 49% de los casos eran debidos a serotipos incluidos en ésta. También podría explicarse por un menor potencial para inducir reemplazo de serotipos de la VNC13 en comparación con la VNC7, en función de la invasividad y la prevalencia de portadores de los serotipos no incluidos en las mismas [74, 169].

No obstante, sólo hemos evaluado el impacto temprano, no pudiéndose descartar la aparición de un reemplazo de serotipos a más largo plazo, como de hecho lo sugiere el incremento en la incidencia por serotipos no vacunales que observamos en la cohorte de niños vacunados. Por otra parte, tiene particular interés el seguimiento de la tendencia de los serotipos no vacunales 6C y 15A, cuya incidencia ha aumentado en los adultos mayores, a pesar de que para el

6C se podría esperar algo de protección cruzada por la VNC13 [191, 192]. Otros estudios también han reportado incrementos de estos serotipos tras la introducción de la VNC13 [193, 194].

En Alaska, EEUU, donde se había producido un reemplazo de serotipos importante en la era de la VNC7, casi cuatro años tras el cambio a la VNC13 no han evidenciado reemplazo en los menores de 5 años [90]. Así mismo, en el estudio de la vigilancia centinela de los EEUU no detectan reemplazo de serotipos en los menores de 5 años, ni en los adultos, salvo en el grupo de 50 a 64 años [72]. En otros países, como Noruega, Dinamarca, Inglaterra y Gales, Alemania e Israel, aunque encuentran descensos significativos de la incidencia de ENI por todos los serotipos tras el cambio a la VNC13, también observan en algunos grupos de edad incrementos de la incidencia por serotipos no incluidos en esta vacuna (Tabla 26) [74, 178, 188, 193-195]. En Alemania resaltan concretamente incrementos marcados en el número absoluto y la proporción de ENI por los serotipos 15A y 23B [193, 194], mientras que en otros países se ha incrementado el conjunto de serotipos no vacunales, sin predominancia de ningún serotipo individual [74].

### **1.3. Impacto en las presentaciones y características clínicas de los casos**

En cuanto a las presentaciones clínicas de la ENI, detectamos descensos significativos en la incidencia de las más frecuentes, en concreto de neumonía en todos los grupos de edad y de bacteriemia en los niños menores de 5 años.

De las neumonías, es destacable la reducción en la incidencia de empiema u otras formas de neumonía complicada, que se debió principalmente al descenso del serotipo 1. Este hallazgo coincide con lo encontrado en otros lugares como Madrid, Inglaterra y los EEUU, en donde, tras el cambio a la VNC13, se ha revertido el incremento de los empiemas en niños, incremento que se había observado en la era de la VNC7 posiblemente asociado a reemplazo de

serotipos [184-186, 196]. En adultos en Israel también han observado disminución de los episodios de empiema y neumonía complicada [195].

Mientras que se ha reducido la incidencia de neumonía y de bacteriemia, la incidencia de meningitis en Navarra ha permanecido estable, por lo que la proporción de casos de ENI que correspondió a meningitis tendió a ser mayor en el periodo de la VNC13 que en el periodo previo. Ninguno de los tres casos de meningitis diagnosticados en niños menores de 5 años en el periodo de la VNC13 era evitable con la vacunación, ya que fueron causados por serotipos no vacunales. Otros autores han encontrado un impacto diferencial de las VNC en las distintas formas clínicas de la ENI, lo que se ha explicado por factores como las diferencias en la distribución de los casos por serotipos, edad y estacionalidad [71]. Además, en las formas menos frecuentes, como la meningitis, en números absolutos el impacto potencial es menor.

En la Tabla 27 se resumen los resultados disponibles de diferentes lugares sobre el impacto de la VNC13 específicamente en la meningitis. En el estudio basado en el sistema de vigilancia centinela de los EEUU también describen un aumento en la proporción de meningitis, pero no presentan datos sobre las tendencias de las tasas de incidencia [72]. De forma similar, un estudio en ocho hospitales pediátricos de ese mismo país señala que el número de casos de meningitis permaneció sin cambios, mientras que aumentó la proporción de meningitis entre los casos de ENI [197]. Por otra parte, en Israel refieren en adultos un aumento en el número de casos y en la proporción de meningitis, aunque éste tampoco aporta datos sobre las tasas de incidencia [195]. Por el contrario, en Madrid, Francia, Dinamarca y Alemania han encontrado descensos significativos en la incidencia de meningitis en población pediátrica, y en Francia también en la población de 65 años y más (Tabla 27) [74, 185, 198-200].

A pesar de los cambios en el patrón de serotipos causantes de ENI, no hemos detectado modificaciones importantes en las características de los casos, salvo un aumento en la proporción de casos mayores de 84 años (de 9% a 16%), y una mayor prevalencia de condiciones médicas subyacentes y de inmunodepresión en los casos de 5 o más años. Un aumento en la proporción de casos con factores de riesgo también se ha descrito en los EEUU, primero

tras la introducción de la VNC7 y luego tras el cambio a la VNC13, y lo observan en niños y adultos [72, 73, 158]. El envejecimiento y el incremento de la prevalencia de enfermedades crónicas en la población general podrían haber influido en estos resultados. Además, puede que el beneficio del efecto indirecto de las VNC esté siendo mayor en las personas saludables que en los enfermos crónicos, debido a una relativa mayor susceptibilidad de estos últimos a ENI por ciertos serotipos circulantes [201]. Sin embargo, no detectamos cambios substanciales en la gravedad de la enfermedad, ya que no varió el tiempo de estancia hospitalaria, ni la proporción de casos con ingreso en una unidad de cuidados intensivos, o con shock séptico, secuelas o fallecimiento.

Tabla 27. Resumen de los estudios sobre impacto de la vacuna neumocócica conjugada 13-valente (VNC13) en la incidencia de meningitis neumocócica ordenados según tiempo desde la introducción de esta vacuna.

Estudio	País o región	Periodo (y meses desde VNC13) <sup>a</sup>	Vacunación con VNC	Métodos	Comparación incidencia de meningitis periodo VNC13 vs. periodo VNC7 por grupos de edad
Picazo et al, 2013 [185]	Comunidad de Madrid, España	May-2007 a abr-2012 (23 meses)	En calendario • VNC7 desde nov-2006 • VNC13 desde jun-2010 hasta jul-2012 Cobertura de VNC en <2 años ≥94%.	Comparación antes-después. En <15 años.	Reducción de la incidencia en 2011/12 vs. 2007/10 • <1 año: 66% (p=0,05)* • 1 año: 41% (p=0,76) • 2-4 años: 42% (p=1,00) • 5-14 años: 30% (p=0,82) • Total <15 años: 55% (p=0,02)*
Lepoutre et al, 2015 [171]	Francia	2001-2012 (~27 meses)	En calendario • VNC7 desde 2003 • VNC13 desde 2010  Cobertura de VNC de 94% en cohortes de nacimiento de 2008 y posteriores.	Comparación antes-después. Basado en la vigilancia por dos redes de laboratorios hospitalarios. Todos los grupos de edad.	Reducción de la incidencia en 2012 vs. 2008-2009 • <2 años: 19% (p=0,21) • 2-4 años: 53% (p=0,04)* • 5-15 años: 43% (p=0,03)* • 16-64 años: 16% (p=0,05) • ≥65 años: 7% (p=0,53)* • Todas edades: 17% (p<0,01)*
Levy et al, 2015 [200]	Francia	2001-2012 (~27 meses)	Ídem.	Análisis de la tendencia del número de casos. Vigilancia activa de base hospitalaria. En <18 años.	Reducción en el número absoluto de casos entre 2009 y 2012 • <2 años: 28% (p de tendencia=0,04)* • 2-4 años: 32% (p de tendencia=0,55) • 5-17 años: 23% (p de tendencia=0,71) • Todos los <18 años: 27% (p de tendencia=0,04)*
Regev-Yochay et al, 2015 [195]	Israel	Jul-2009 a jun-2013 (32 meses)	En calendario • VNC7 desde jul-2009 • VNC13 desde nov-2010  Cobertura en niños de 7-11 meses, ≥2 dosis VNC: 81% en 2010 y >89% en 2011/13.	Comparación antes-después. Basado en la vigilancia poblacional. En adultos (≥18 años).	Incremento en el número de casos y en la proporción de meningitis entre el total de ENI en 2012/13 vs. 2009/10 • ≥18 años: desde 6,7% a 11,5% (p=0,02)*

Estudio	País o región	Periodo (y meses desde VNC13) <sup>a</sup>	Vacunación con VNC	Métodos	Comparación incidencia de meningitis periodo VNC13 vs. periodo VNC7 por grupos de edad
Weiss et al, 2015  [198]	Alemania	2009-2012  (37 meses)	En calendario • VNC7 desde jul-2006 • VNC10 desde abr-2009 • VNC13 desde dic-2009  Cobertura estimada de VNC >85% desde 2007. Cuota de mercado en 2010-2012 de 9% para VNC10 y 91% para VNC13.	Comparación antes-después. Vigilancia activa hospitalaria y vigilancia pasiva centinela por laboratorios. Análisis captura-recaptura. En <16 años.	Reducción de la incidencia en 2012 vs. 2009 (significativa en el grupo de 2-4 años) • <2 años: -3% (NS) • 2-4 años: 60% (p<0,05)* • 5-15 años: 9% (NS) Total <16 años: 15% (NS)
Chapoutot et al, 2015  [199]	Norte de Francia (región Norte-Paso de Calais)	2008-2013  (~39 meses)	En calendario • VNC7 desde 2003 • VNC13 desde finales de 2010  Cobertura de VNC de 94% en cohortes de nacimiento de 2008 y posteriores.	Comparación antes-después. Retrospectivo. Todos los hospitales de la región. En <18 años.	Reducción de la incidencia en 2008-2010 vs. 2011-2013 (en <2 años) • <2 años: 62% (p=0,01)* • 2-4 años: -33% (p=0,50) • 5-17 años: 0% (p=1,00) • Todos los <18 años: 38% (p=0,08)
Moore RM et al, 2015  [72]	EEUU	Jul-2004 a jun-2013  (40 meses)	En calendario. • VNC7 desde 2000 • VNC13 desde mar-2010  Cobertura ≥3 dosis VNC13 76% en <1 año (2010-2012).	Comparación antes-después Basado en la vigilancia centinela <i>Active Bacterial Core</i> . Los 10 sitios participantes cubren una población de ~30 millones. Todos los grupos de edad.	Incremento en la proporción de meningitis entre el total de ENI en 2012/13 vs. periodo de VNC7 • <18 años: desde 9% a 13% (p=0,003)* • ≥18 años: desde 6% a 7% (p=0,004)*



Estudio	País o región	Periodo (y meses desde VNC13) <sup>a</sup>	Vacunación con VNC	Métodos	Comparación incidencia de meningitis periodo VNC13 vs. periodo VNC7 por grupos de edad
Guevara et al, 2014  [204]	Navarra, España	2001-2013  (43 meses)	No en calendario. Disponibles comercialmente • VNC7 desde jun-2001 • VNC10 desde nov-2009 • VNC13 desde jun-2010, predominante.  Cobertura VNC en <2 años, final 2003, 2009 y 2013: 25%, 61% y 78%, respectivamente.	Comparación antes-después. Basado en la vigilancia poblacional. Todos los grupos de edad.	No cambios significativos en la incidencia. El porcentaje de cambio en la incidencia en 2010-2013 vs. 2004-2009 fue: • <5 años: +5% (p=0,98) • 5-64 años: +14% (p=0,68) • ≥65 años: +71% (p=0,23) • Todas edades: +20% (p=0,29)  Incremento en la proporción de meningitis entre el total de ENI • <5 años: desde 4% a 12% (p=0,121) • ≥5 años: desde 7% a 13% (p=0,020)*
Harboe et al, 2014  [74]	Dinamarca	2000-2013  (45 meses)	En calendario • VNC7 desde oct-2007 • VNC13 desde abr-2010  Coberturas de 79% a 92%, dependiendo de la dosis, en las cohortes de nacimiento de 2007-2010.	Comparación antes-después. Basado en la vigilancia poblacional. Todos los grupos de edad.	Reducción de la incidencia en 2011-2013 vs. 2008-2010 • <2 años: 50% (IC 95%: -1% a 76%) • ≥65 años: 20% (IC 95%: -7% a 41%) • Otros grupos edad: no descensos significativos • Todas edades: 21% (IC 95%: 3% a 36%)*
Olarte, 2015  [197]	EEUU, 8 hospitales	2007-2013  (46 meses)	En calendario. • VNC7 desde 2000 • VNC13 desde mar-2010  Cobertura ≥3 dosis VNC13 76% en <1 año (2010-2012).	Comparación antes-después. Estudio en 8 hospitales. En ≤18 años.	No cambios en el número de casos en 2011-2013 vs. 2007-2009 en los 8 hospitales. Incremento en la proporción de meningitis entre el total de ENI • ≤18 años: desde 12% a 18% (p=0,03)

<sup>a</sup>Periodo del estudio y meses desde la introducción de la VNC13 hasta la finalización del periodo de estudio. NS: no significativo.\*p<0,05.

#### 1.4. Impacto estimado en la carga de ENI

En el conjunto de la población Navarra estimamos que durante el periodo 2010-2013 se previnieron en promedio cada año 44 casos de ENI, 37 hospitalizaciones y 3 muertes por ENI; siendo buena parte de estos casos prevenidos en adultos. Estas cifras no variaron cuando en un análisis posterior extendimos el periodo incluyendo 2014.

De acuerdo con el número de niños que recibieron alguna dosis de VNC durante 2010-2013, se previno un caso de ENI por cada 154 niños vacunados, una hospitalización por cada 185 niños vacunados y una muerte por cada 2074 niños vacunados. El coste de las dosis de VNC administradas habría sido de 33.388 euros por cada caso de ENI prevenido, y de 450.622 euros por cada muerte prevenida en el mismo periodo. Estas cifras para el periodo 2004-2009 se estiman en 164.087 euros por cada caso de ENI prevenido y 6.752.174 euros por cada muerte prevenida. Aunque estas estimaciones son aproximativas, sugieren que la relación entre el coste de las VNC y el impacto en la carga de enfermedad mejoró considerablemente en el periodo 2010-2013 respecto al periodo 2004-2009; lo que se puede explicar principalmente por una mejor cobertura de serotipos, y menor efecto de reemplazo, de la VNC13 respecto a la VNC7, ya que la diferencia de precio de ambas vacunas es pequeña.

Estos datos, sin embargo, son orientativos y deben interpretarse con cautela, ya que se basan en asunciones con cierto grado de incertidumbre. Además, a diferencia de los modelos de análisis de coste-efectividad, en estas estimaciones no hay un horizonte temporal definido para los efectos de la vacunación, por lo que, en su interpretación, conviene tener presente que parte de los casos prevenidos en el periodo 2010-2013, podrían ser atribuibles al efecto de la vacunación con la VNC7 en los años anteriores y, así mismo, es presumible que parte de los efectos de las VNC administradas en el periodo 2010-2013 se vean en años posteriores.

Otra limitación de este análisis es que no se ha considerado que algunos de los casos prevenidos podrían ser por la vacunación con la VNP23,

especialmente entre las personas de 65 años y más, en quienes estimamos que se encontraría el 22% de los casos prevenidos, y el 24% y 64% de las hospitalizaciones y las muertes prevenidas, respectivamente, durante 2010-2013. Si bien, el hecho de que no haya habido descensos en la incidencia por los serotipos contenidos sólo en la VNP23 inclina a pensar que, posiblemente, la contribución de esta vacuna al impacto observado no fue sustancial; aún así, al atribuir todos los casos prevenidos a las VNC, podemos estar sobreestimando el impacto de las mismas en la carga de enfermedad.

Entre las limitaciones de la estimación de los costes, hay que mencionar que sólo se incluyó el precio de venta al público de las vacunas, sin incluir el coste que supone su administración, ni el coste derivado de los posibles efectos adversos. En caso de que la compra de las dosis de VNC fuera realizada por la administración pública, en vez de hacerse de forma individual por las familias, seguramente el precio conseguido por cada dosis de vacuna sería más bajo, por lo que cabría esperar un mejor balance coste-efectividad.

## 2. EFECTOS DIRECTO, INDIRECTO Y TOTAL DE LA VNC13 EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS

En la cohorte poblacional de niños menores de 5 años de Navarra seguida durante los años de introducción de la VNC7 y de su posterior sustitución por la VNC13, observamos grandes reducciones en la incidencia de ENI, tanto en los niños vacunados (efecto total 76%; IC 95%: 60% a 86%); como en los no vacunados (efecto indirecto 78%; IC 95%: 45% a 91%). El efecto frente a los serotipos incluidos en las VNC fue más precoz y pronunciado en los niños vacunados que en los no vacunados, pero estas diferencias desaparecieron cuando se evaluó el efecto frente a la ENI por todos los serotipos.

La sustitución de la VNC7 por la VNC13 fue seguida de una reducción en la incidencia de ENI por serotipos contenidos en la VNC13 del 90% (IC 95%: 68% a 97%) en los niños que habían recibido la VNC13, y del 58% (IC 95%: -8% a 84%) en los niños no vacunados.

La efectividad (efecto directo) de al menos una dosis de VNC13 fue de 95% (IC 95%: 45% a 99%) para la prevención de ENI causada por serotipos contenidos en la misma.

Hasta donde tenemos conocimiento, a julio de 2015 sólo se han publicado tres estudios del efecto directo de la VNC13 [175-177] (Tabla 28). El primero de estos estudios fue actualizado en el segundo, realizados en el Reino Unido, en donde, en la evaluación de al menos dos dosis antes del año de edad o una dosis al año o más de edad, encuentran una efectividad frente a ENI por los trece serotipos vacunales más el 6C del 75% (IC 95%: 58% a 84%) [176]. El tercer estudio, realizado en Quebec, Canadá, encuentra una efectividad de al menos una dosis de VNC13 de 86% (IC 95%: 62% a 95%) frente a ENI causada por serotipos vacunales [177] (Tabla 28).

En nuestro estudio, al igual que en el de Quebec [177], el estimador del efecto directo frente a la ENI por serotipos no vacunales fue negativo, aunque con intervalos de confianza amplios incluyendo el efecto nulo. Sin embargo, no se dispone de más estudios de la VNC13 con los que poder comparar este hallazgo, ya que en ninguno de los dos estudios del Reino Unido pudieron

evaluar el efecto directo frente a los serotipos no vacunales, debido a que utilizaron el método de Broome o de “cohorte indirecta”. Este método es un tipo de estudio de casos y controles en el que los casos por serotipos no vacunales son usados como controles y, por lo tanto, no es posible evaluar el efecto frente a los mismos [175, 176].

En el análisis de cohortes, la incidencia de ENI debida a serotipos no contenidos en la VNC13 se incrementó entre los niños que habían recibido esta vacuna, en comparación con la incidencia en los niños no vacunados en el periodo prevacunal. Este hallazgo sugiere algo de reemplazo de serotipos inducido por la vacunación, fenómeno que ha sido bien documentado para la VNC7 [70, 87, 161, 162, 166, 167, 171], y que podría estar empezando a ocurrir con la VNC13 [74, 178, 188, 193-195]. No obstante, se partía de una incidencia baja de ENI por serotipos no incluidos en la VNC13 y su aumento ha sido mucho más pequeño que la reducción en la incidencia por serotipos vacunales, alcanzándose un considerable beneficio poblacional neto de la vacunación.

Los dos fallos vacunales que observamos en niños completamente vacunados con la VNC13 fueron debidos al serotipo 3, para el que diferentes estudios han encontrado una inmunogenicidad limitada [147, 206, 207], y en evaluaciones post-comercialización no se ha demostrado una protección significativa; concretamente, en el Reino Unido la efectividad fue de 26% (IC 95%: -69% a 68%) [176] y en los EEUU no se ha evidenciado una reducción de la incidencia de ENI por este serotipo a nivel poblacional [72]. Por otra parte, este serotipo fue retirado de la vacuna 11-valente, precursora de la VNC10, después de que no demostrara eficacia frente a otitis media [208].

Hasta donde tenemos conocimiento, el presente estudio es el primero en estimar el efecto indirecto de la VNC13 frente a ENI en niños menores de 5 años. Los resultados están en consonancia con el efecto indirecto en grupos de edad no vacunados descrito por otros autores [72, 74, 171, 184, 188]. Un estudio en Boston, EEUU, entre julio de 2010 y junio de 2012, observó un efecto indirecto frente a la colonización nasofaríngea en niños no inmunizados menores de 5 años cuando la cobertura vacunal alcanzó el 75% [209]; sin

embargo, nosotros observamos efecto indirecto frente a los serotipos incluidos en la VNC7 desde el periodo 2005-2007, cuando las coberturas apenas alcanzaban el 48%. El efecto indirecto en los menores de 5 años es especialmente relevante en los países en los que las VNC no están incluidas en el plan nacional de vacunación infantil, y que por lo tanto pueden tener coberturas subóptimas.

El fuerte efecto indirecto de la VNC13, sumado al reemplazo de serotipos en niños vacunados dan lugar a resultados aparentemente paradójicos, como el escaso o nulo efecto directo cuando se evalúa la vacuna frente a la ENI por todos los serotipos. En esta situación el efecto total es la medida que refleja mejor el beneficio en la población vacunada.

Los signos observados de un posible reemplazo de serotipos refuerzan la necesidad de la monitorización de los efectos de la vacunación a más largo plazo, y también resaltan la importancia del desarrollo de nuevas vacunas neumocócicas que superen las limitaciones de las actuales. En este sentido, esfuerzos de investigación se están dirigiendo a desarrollar vacunas que no dependan del polisacárido capsular y que, por lo tanto, su efectividad no se limite a sólo unos serotipos. Mientras esos trabajos avanzan, también está en investigación una vacuna conjugada de 15 valencias que contiene los serotipos de la VNC13 más el 22F y el 33F [210]. No obstante, en Navarra, en los últimos años, esos dos serotipos sólo han representado en torno al 5% de los casos de ENI, por lo que el potencial de mejora de la cobertura de serotipos con esa vacuna respecto a la VNC13 es pequeño.

Las VNC no están incluidas en el calendario oficial de vacunaciones, no obstante, en enero de 2015 el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó un calendario común para todas las comunidades autónomas en el que se incorpora la vacunación neumocócica conjugada, lo que puede hacerse efectivo hasta 2016. El importante beneficio a nivel poblacional que encontramos en el presente trabajo, apoya la recomendación de incluir vacunas neumocócicas de alta valencia en el calendario de vacunaciones infantiles sistemáticas. La elección de la vacuna y el esquema a utilizar debería tener en cuenta el coste-efectividad de las diferentes opciones.

Tabla 28. Resumen de los estudios del efecto directo de la vacuna neumocócica conjugada 13-valente (VNC13) frente a enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en menores de 5 años.

Estudio	Lugar (tiempo VNC13 <sup>a</sup> )	Métodos	Número de dosis (grupo de edad estudiado)	Serotipos ENI	Efectividad vacunal (IC 95%)
Miller et al, 2011 [175]	Inglaterra y Gales (15 meses)	Método de Broome	≥1 dosis (2,5 a 23 meses de edad)	VNC13+6C	69% (37% a 85%)
			1 dosis ≥12 meses o ≥1 dosis <12 meses + 1 dosis ≥12 meses edad (13 a 23 meses de edad)	VNC13+6C	77% (38% a 91%)
Andrews et al, 2014 [176]	Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte (3,5 años)	Método de Broome	≥2 dosis antes de los 12 meses de edad o 1 dosis a ≥12 meses edad (4 a 55 meses de edad)	VNC13+6C	75% (58% a 84%)
			≥1 dosis (2,5 a 55 meses de edad)	Adicionales de VNC13+6C	73% (57% a 83%)
			Esquema 2+1 dosis (13 a 55 meses de edad)	Adicionales de VNC13+6C	79% (25% a 94%)
Deceuninck et al, 2015 [177]	Quebec, Canadá (3 años)	Casos y controles	≥1 dosis (2 a 59 meses de edad)	VNC13	86% (62% a 95%)
				No VNC13	-151% (-920% a 38%)
				Todos	66% (29% a 83%)
Guevara et al.	Navarra, España (4,5 años)	Casos y controles apareados	≥1 dosis (2,5 a 59 meses de edad)	VNC13	95% (45% a 99%)
				Adicionales VNC13	93% (30% a 99%)
				No VNC13	-575% (-5819% a 23%)
				Todos	9% (-149% a 67%)
			≥3 dosis (2,5 a 59 meses de edad)	Todos	25% (-142% a 77%)

<sup>a</sup> Tiempo desde la introducción de la VNC13.

### 3. ASPECTOS METODOLÓGICOS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

#### 3.1. Aspectos metodológicos

Las características de la vigilancia epidemiológica de la ENI en Navarra constituyen uno de los puntos fuertes de este trabajo, ya que es una vigilancia poblacional, activa; con notificación de los casos tanto por los laboratorios como por los hospitales, factor que contribuye a su alta exhaustividad y facilita el continuo control de calidad de los datos. Esta vigilancia cubre todas las formas clínicas de la ENI y no solo casos hospitalizados sino también ambulatorios, lo que ha permitido estudiar un espectro más amplio de la enfermedad. Además, la vigilancia ha sido consistente y estable a lo largo de todo el periodo de observación, y ha demostrado captar el 100% de los casos de ENI recogidos en el CMBD.

La historia individual de vacunación y la cobertura vacunal en la población se obtuvieron del registro de vacunaciones de Navarra [180], que es un registro poblacional de tipo nominal, integrado en la historia clínica informatizada de atención primaria por lo que se actualiza de forma continua. El estado de vacunación se recogió de forma ciega respecto al estado de caso o control, ya que se obtuvo mediante fusión de bases de datos, evitando así un sesgo de información.

Una alta proporción de los casos fueron serotipados y, a diferencia de otros estudios, pudimos distinguir entre los serotipos 6A y 6C para todo el periodo de observación y evaluar la contribución de estos serotipos a las tendencias observadas.

Los niveles intermedios de cobertura vacunal permitieron contar con un número suficiente de niños vacunados y no vacunados para evaluar los efectos directo e indirecto.

Entre los puntos fuertes del estudio de casos y controles es destacable que se logró una buena comparabilidad mediante el emparejamiento individual, y además se ajustó por covariables relevantes. El diseño de casos y controles clásico que hemos utilizado tiene varias ventajas sobre el método de Broome



usado en otros estudios. La principal es que permite estudiar el efecto directo frente a la ENI, tanto por serotipos vacunales, como por no vacunales y por todos los serotipos; mientras que con el método de Broome sólo es posible estudiarlo frente a los serotipos vacunales, ya que los casos por serotipos no vacunales son usados como controles. Además, este último método puede sobreestimar la efectividad vacunal debido al reemplazo de serotipos, particularmente en los primeros años tras la introducción de la vacuna cuando el reemplazo de serotipos afecta más a los individuos vacunados que a los no vacunados [211]. El método de Broome también puede infraestimar la efectividad si hay protección cruzada frente a serotipos no vacunales. Los dos sesgos anteriores son evitados con el diseño de casos y controles como el que hemos utilizado.

La evaluación conjunta de los efectos vacunales, a nivel individual y poblacional, contribuye a entender mejor la compleja dinámica de cambios en la epidemiología de la ENI que siguen a los cambios en el programa de vacunación.

### 3.2. Limitaciones del estudio

Se han comentado varios puntos fuertes del presente trabajo, sin embargo éste también tiene ciertas limitaciones.

En las comparaciones entre periodos, en el estudio de impacto y en el de cohortes, es difícil descartar totalmente que algunos de los cambios observados puedan ser debidos a factores distintos de las VNC y que, por lo tanto, se haya producido un sesgo ecológico [212]. Por ejemplo, fluctuaciones temporales en la incidencia por serotipos específicos, no relacionadas con el uso de las vacunas, podrían haber llevado a una sobreestimación o infraestimación del impacto y de los efectos vacunales indirecto y total. Sin embargo, tales fluctuaciones pueden haberse reducido al comparar periodos de al menos tres años, y al usar un sistema de vigilancia activa bien establecido y consistente a lo largo del estudio. Por otra parte, un sesgo ecológico podría afectar las comparaciones entre periodos, pero no explicaría la mayor o más temprana reducción de los serotipos vacunales y el incremento de los serotipos no

vacunales en los niños vacunados. Además, la alta efectividad de la VNC13 frente a los serotipos vacunales fue confirmada en el estudio de casos y controles limitado al último periodo, en un análisis que no se afecta por fluctuaciones temporales.

Tampoco podemos descartar que cambios en las prácticas clínicas, concretamente en la realización de hemocultivos, hayan influido en las tendencias de la incidencia de ENI, si bien, el que la proporción de bacteriemias sin foco no haya variado iría en contra de que este factor haya tenido un efecto relevante. Además, los cambios en las prácticas clínicas afectarían principalmente a la detección de los casos menos graves, como aquéllos que no requieren ingreso hospitalario, y cuando repetimos los análisis de impacto excluyendo a estos últimos encontramos las mismas tendencias.

Durante el periodo de estudio se tomó muestra para cultivo en todos los casos sospechosos, mientras que la PCR y la detección de antígeno fueron introducidos progresivamente como pruebas complementarias. Por este motivo y con el fin de mantener la comparabilidad en el tiempo, en los análisis de impacto y de cohortes los pocos casos negativos en el cultivo fueron excluidos, aunque esto supone una ligera subestimación de la incidencia de ENI. Casi todos los estudios publicados sobre el impacto o el efecto total de las VNC han aplicado esta exclusión [72, 74, 171, 178, 188].

El cambio a la VNC13 coincidió con un aumento de la cobertura vacunal; no obstante, no parece que el aumento de cobertura haya sido la causa principal del impacto observado, dado que en el periodo 2010-2013 la tasa de incidencia de ENI por serotipos de la VNC7 en niños menores de 5 años sólo disminuyó en 5,2 casos por 100.000, mientras que la debida a serotipos adicionales de la VNC13 disminuyó en 33,3 por 100.000.

Las estimaciones del número de casos evitados y del coste de las VNC administradas tienen varias limitaciones, que ya fueron comentadas en el apartado correspondiente de la discusión.

La falta de potencia estadística pudo haber impedido alcanzar resultados concluyentes en algunos análisis, si bien los hallazgos que resaltamos están suficientemente fundamentados. Algunas de las estimaciones tienen intervalos

de confianza amplios, por lo que deben interpretarse con cautela. A pesar de que el tamaño del estudio caso-control fue pequeño debido a la baja incidencia de ENI en el último periodo, fue suficiente para sustentar los hallazgos estadísticamente significativos que presentamos, aunque no para análisis más desagregados.

En el análisis de cohortes se tuvo en cuenta la edad, el sexo, el periodo y el estado de vacunación con VNC, pero no se ajustó por otras variables debido a la dificultad para controlar los cambios en las mismas durante el seguimiento. Por lo tanto, podría haber confusión residual, por ejemplo, no podemos descartar que los niños vacunados fueran más susceptibles que los no vacunados, sin embargo, los resultados son consistentes con los del análisis de casos y controles en el que sí se ajustó por otras variables. El hecho de que el mismo estudio haya encontrado un efecto protector de las VNC frente a los serotipos vacunales, pero no frente a los no vacunales, también está en contra de una confusión residual importante.

En el primer periodo del análisis del impacto la VNC7 ya estaba disponible y las coberturas pasaron del 0% al 25% en los menores de 2 años, por lo tanto no podemos descartar que ya hubiese algún impacto de esta vacunación en ese periodo, aunque probablemente sería pequeño y habría llevado a infraestimar el impacto de la VNC7, pero no el del cambio a la VNC13.

En el último periodo del análisis del impacto se incluyó 2010, año en el que se produjo la transición entre la VNC7 y las VNC de mayor valencia y, por lo tanto, la cobertura con VNC13 en menores de 2 años era sólo de 33% al final del año. Además, a final de 2012 todavía había niños menores de 5 años que se habían vacunado sólo con la VNC7. Lo anterior puede haber diluido el impacto del cambio a la VNC13.

Aunque se introdujo antes la VNC10, ha sido mucho más generalizado el uso de la VNC13. La máxima cobertura alcanzada con la VNC10 fue sólo del 13% en 2010 y posteriormente cayó a 0%-3%. De tal manera que, aunque la VNC10 puede haber contribuido al impacto que observamos, éste es atribuible predominantemente a la VNC13.

En el estudio de cohortes la VNC7 ya estaba disponible en el periodo basal (2001–2004), con una cobertura media del 11%; en consecuencia, no se descarta que ya hubiese algo de efecto indirecto en los niños no vacunados. No obstante, la incidencia de ENI en los menores de 5 años era todavía muy alta (75 por 100.000 personas-año) indicando que el impacto de la vacunación era aún escaso.

Los casos no serotipados fueron pocos, de tal manera que la probabilidad de sesgo por este motivo es baja. Por otra parte, los análisis de la ENI por todos los serotipos no se afectan por la falta de información sobre el serotipo. En el estudio de impacto, para calcular las tasas específicas por categoría de serotipo, se asumió que la distribución de serotipos en los casos no serotipados era proporcional a la distribución en los casos serotipados del mismo periodo y grupo de edad. Éste método ha sido comúnmente utilizado en los estudios de impacto de las VNC con el fin de evitar una infraestimación de las tasas [70, 158, 159, 171, 178, 188]. Para verificar los resultados de las tendencias, realizamos análisis de sensibilidad incluyendo sólo los casos con serotipo conocido y los hallazgos no cambiaron y mantuvieron la significación estadística. En el estudio de cohortes, los casos no serotipados se excluyeron de algunos subanálisis; no obstante, se realizaron análisis de sensibilidad bajo una asunción extrema, asignando alternativamente estos casos a cada categoría de serotipos, y los principales resultados del estudio apenas se afectaron.

## **VI. CONCLUSIONES**



1. En Navarra, sin estar incluidas las vacunas neumocócicas conjugadas en el calendario oficial de vacunaciones, se ha alcanzado una cobertura con VNC13 cercana al 80% en los niños menores de 2 años.
2. En niños menores de 5 años, el efecto directo de al menos una dosis de VNC13 fue de 95% en la prevención de la ENI causada por serotipos vacunales.
3. En los años de uso de la VNC13 se produjeron descensos de la incidencia de ENI del 76% en los niños vacunados y de similar magnitud en los no vacunados, indicando un fuerte efecto vacunal total e indirecto.
4. En la población menor de 5 años se observa un impacto sustancial de la VNC13, con una caída del 81% en la incidencia de ENI por serotipos vacunales y del 69% en la incidencia por todos los serotipos, respecto al periodo de uso de VNC7.
5. El cambio a la VNC13 ha tenido un impacto mucho mayor que la introducción de la VNC7, y por primera vez se observa un impacto indirecto en grupos de edad no vacunados, con un descenso de la incidencia de ENI del 37% en el conjunto de la población.
6. Los descensos en la incidencia de neumonía se observan en todos los grupos de edad, los de la bacteriemia y empiema o neumonía complicada se observan en los niños menores de 5 años, mientras que la incidencia de meningitis no ha variado.

7. El cambio en el patrón de los serotipos causantes de ENI no se ha acompañado del aumento de la gravedad del conjunto de los casos. En adultos los casos han tendido a presentarse en personas de mayor edad y con condiciones médicas de riesgo, relacionado probablemente con el envejecimiento de la población.
8. Se estima que durante el periodo 2010-2013 se previno una media de 44 casos de ENI, 37 hospitalizaciones y 3 muertes cada año. Aunque la vacunación se realizó en niños, una buena parte de los eventos prevenidos habrían sido en personas mayores.
9. En los niños vacunados se observan signos de un posible reemplazo de serotipos vacunales por otros no incluidos en la vacuna, lo que refuerza la necesidad de continuar la vigilancia de los efectos de la vacunación a más largo plazo.
10. La evaluación conjunta de los efectos vacunales en el individuo y en la población ayuda a entender la compleja dinámica de cambios en la epidemiología de la ENI que siguen a los cambios en el programa de vacunación neumocócica.
11. El importante beneficio poblacional de las vacunas neumocócicas de alta valencia apoya la recomendación de incluirlas en el calendario de vacunaciones infantiles sistemáticas.



## REFERENCIAS



## REFERENCIAS

1. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* **2009**; 374(9693): 893-902.
2. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization--WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* **2007**; 82(12): 93-104.
3. Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* **2011**; 66 Suppl 2: ii1-23.
4. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* **2009**; 64 Suppl 3: iii1-55.
5. Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS One* **2013**; 8(4): e60273.
6. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* **2015**; 385(9963): 117-71.
7. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* **2010**; 23(3): 467-92.
8. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med* **2011**; 364(21): 2016-25.
9. Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* **2010**; 10(5): 317-28.
10. Jit M. The risk of sequelae due to pneumococcal meningitis in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* **2010**; 61(2): 114-24.
11. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* **2008**; 83(42): 373-84.
12. Fortanier AC, Venekamp RP, Boonacker CW, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media. *Cochrane Database Syst Rev* **2014**; 4: CD001480.

13. Coker TR, Chan LS, Newberry SJ, et al. Diagnosis, microbial epidemiology, and antibiotic treatment of acute otitis media in children: a systematic review. *JAMA* **2010**; 304(19): 2161-9.
14. Pasteur L. Note sur la maladie nouvelle provoquée par la salive d'un enfant mort de la rage. *Bull Acad Med (Paris)* **1881**; 10: 94-103.
15. Sternberg GM. A fatal form of septicaemia in de rabbit, produced by subcutaneous injection of human saliva. An experimental research. *Natl Board Health Bull* **1881**; 2: 781-3.
16. Watson DA, Musher DM, Jacobson JW, Verhoef J. A brief history of the pneumococcus in biomedical research: a panoply of scientific discovery. *Clin Infect Dis* **1993**; 17(5): 913-24.
17. Austrian R. Pneumococcus: the first one hundred years. *Rev Infect Dis* **1981**; 3(2): 183-9.
18. Ryan KJ. Streptococci and enterococci. In: Ryan KJ, Ray CG. Sherris Medical Microbiology. 4<sup>th</sup> ed. USA: McGraw-Hill, **2004**:273-96.
19. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Streptococcus*. In: Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Microbiología Médica. 7<sup>a</sup> ed. Barcelona, España: Elsevier Health Sciences Spain, **2013**:188-204.
20. van der Poll T, Opal SM. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet* **2009**; 374(9700): 1543-56.
21. World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory Methods for the Diagnosis of Meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. WHO Manual. Identification and characterization of *Streptococcus pneumoniae*. 2nd ed, **2011**:73-86.
22. Werno AM, Murdoch DR. Medical microbiology: laboratory diagnosis of invasive pneumococcal disease. *Clin Infect Dis* **2008**; 46(6): 926-32.
23. Song JY, Eun BW, Nahm MH. Diagnosis of pneumococcal pneumonia: current pitfalls and the way forward. *Infect Chemother* **2013**; 45(4): 351-66.
24. Moisi JC, Saha SK, Falade AG, et al. Enhanced diagnosis of pneumococcal meningitis with use of the Binax NOW immunochromatographic test of Streptococcus pneumoniae antigen: a multisite study. *Clin Infect Dis* **2009**; 48 Suppl 2: S49-56.
25. Sinclair A, Xie X, Teltscher M, Dendukuri N. Systematic review and meta-analysis of a urine-based pneumococcal antigen test for diagnosis of community-acquired pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae. *J Clin Microbiol* **2013**; 51(7): 2303-10.

26. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* **2004**; 4(3): 144-54.
27. Henrichsen J. Six newly recognized types of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* **1995**; 33(10): 2759-62.
28. Park IH, Pritchard DG, Cartee R, Brandao A, Brandileone MC, Nahm MH. Discovery of a new capsular serotype (6C) within serogroup 6 of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* **2007**; 45(4): 1225-33.
29. Calix JJ, Porambo RJ, Brady AM, et al. Biochemical, genetic, and serological characterization of two capsule subtypes among *Streptococcus pneumoniae* Serotype 20 strains: discovery of a new pneumococcal serotype. *J Biol Chem* **2012**; 287(33): 27885-94.
30. Oliver MB, van der Linden MP, Kuntzel SA, Saad JS, Nahm MH. Discovery of *Streptococcus pneumoniae* serotype 6 variants with glycosyltransferases synthesizing two differing repeating units. *J Biol Chem* **2013**; 288(36): 25976-85.
31. Ko KS, Baek JY, Song JH. Capsular gene sequences and genotypes of "serotype 6E" *Streptococcus pneumoniae* isolates. *J Clin Microbiol* **2013**; 51(10): 3395-9.
32. Lund E. On the nomenclature of the pneumococcal types. *Int J Syst Bacteriol* **1970**; 20(3): 321-3.
33. Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS, et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Med* **2010**; 7(10).
34. Imöhl M, Reinert RR, Ocklenburg C, van der Linden M. Association of serotypes of *Streptococcus pneumoniae* with age in invasive pneumococcal disease. *J Clin Microbiol* **2010**; 48(4): 1291-6.
35. Hausdorff WP. Invasive pneumococcal disease in children: geographic and temporal variations in incidence and serotype distribution. *Eur J Pediatr* **2002**; 161 Suppl 2: S135-9.
36. Feikin DR, Klugman KP. Historical changes in pneumococcal serogroup distribution: implications for the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Infect Dis* **2002**; 35(5): 547-55.
37. Harboe ZB, Benfield TL, Valentiner-Branth P, et al. Temporal trends in invasive pneumococcal disease and pneumococcal serotypes over 7 decades. *Clin Infect Dis* **2010**; 50(3): 329-37.
38. Fenoll A, Granizo JJ, Aguilar L, et al. Temporal trends of invasive *Streptococcus pneumoniae* serotypes and antimicrobial resistance

- patterns in Spain from 1979 to 2007. *J Clin Microbiol* **2009**; 47(4): 1012-20.
39. Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis* **2005**; 5(2): 83-93.
  40. Rodrigo C, Lim WS. The relevance of pneumococcal serotypes. *Curr Infect Dis Rep* **2014**; 16(4): 403.
  41. van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, George R, Miller E. Effect of serotype on focus and mortality of invasive pneumococcal disease: coverage of different vaccines and insight into non-vaccine serotypes. *PLoS One* **2012**; 7(7): e39150.
  42. Neufeld F. Über die Agglutination der Pneumokokken und über die Theorien der Agglutination. *Z Hyg Infektionskr* **1902**; 40: 54-72.
  43. Habib M, Porter BD, Satzke C. Capsular serotyping of *Streptococcus pneumoniae* using the Quellung reaction. *J Vis Exp* **2014**; (84): e51208.
  44. Jauneikaite E, Tocheva AS, Jefferies JM, et al. Current methods for capsular typing of *Streptococcus pneumoniae*. *J Microbiol Methods* **2015**.
  45. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Casal J. Dot blot assay for the serotyping of pneumococci. *J Clin Microbiol* **1997**; 35(3): 764-6.
  46. Henriques-Normark B, Tuomanen EI. The pneumococcus: epidemiology, microbiology, and pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med* **2013**; 3(7).
  47. Obaro S, Adegbola R. The pneumococcus: carriage, disease and conjugate vaccines. *J Med Microbiol* **2002**; 51(2): 98-104.
  48. Hussain M, Melegaro A, Pebody RG, et al. A longitudinal household study of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal carriage in a UK setting. *Epidemiol Infect* **2005**; 133(5): 891-8.
  49. Sleeman KL, Griffiths D, Shackley F, et al. Capsular serotype-specific attack rates and duration of carriage of *Streptococcus pneumoniae* in a population of children. *J Infect Dis* **2006**; 194(5): 682-8.
  50. Melegaro A, Gay NJ, Medley GF. Estimating the transmission parameters of pneumococcal carriage in households. *Epidemiol Infect* **2004**; 132(3): 433-41.
  51. Lynch JP, 3rd, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology, risk factors, and strategies for prevention. *Semin Respir Crit Care Med* **2009**; 30(2): 189-209.

52. Lipsitch M, Whitney CG, Zell E, Kaijalainen T, Dagan R, Malley R. Are anticapsular antibodies the primary mechanism of protection against invasive pneumococcal disease? *PLoS Med* **2005**; 2(1): e15.
53. Khan MN, Pichichero ME. The host immune dynamics of pneumococcal colonization: Implications for novel vaccine development. *Hum Vaccin Immunother* **2014**; 10(12): 3688-99.
54. Weinberger DM, Dagan R, Givon-Lavi N, Regev-Yochay G, Malley R, Lipsitch M. Epidemiologic evidence for serotype-specific acquired immunity to pneumococcal carriage. *J Infect Dis* **2008**; 197(11): 1511-8.
55. Goldblatt D, Hussain M, Andrews N, et al. Antibody responses to nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in adults: a longitudinal household study. *J Infect Dis* **2005**; 192(3): 387-93.
56. Malley R, Lipsitch M, Bogaert D, et al. Serum antipneumococcal antibodies and pneumococcal colonization in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect Dis* **2007**; 196(6): 928-35.
57. Turner P, Turner C, Green N, et al. Serum antibody responses to pneumococcal colonization in the first 2 years of life: results from an SE Asian longitudinal cohort study. *Clin Microbiol Infect* **2013**; 19(12): E551-8.
58. European Commission. Commission Decision 2008/426/EC of 28 April 2008 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council (notified under document number C(2008) 1589). **2008**.
59. Fitzwater SP, Chandran A, Santosham M, Johnson HL. The worldwide impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* **2012**; 31(5): 501-8.
60. Sleeman K, Knox K, George R, et al. Invasive pneumococcal disease in England and Wales: vaccination implications. *J Infect Dis* **2001**; 183(2): 239-46.
61. Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998: Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. *JAMA* **2001**; 285(13): 1729-35.
62. Eskola J, Black S, Shinefield H. Vacunas antineumocócicas conjugadas. In: Plotkin SA OW, Picazo JJ, ed. *ACINDES. Vacunas*. 1ª ed. Madrid, España: Editorial Médica, **2007**:605-43.
63. Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among *Streptococcus*

- pneumoniae isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis* **2010**; 14(3): e197-209.
64. Barricarte A, Gil-Setas A, Torroba L, et al. Enfermedad neumocócica invasiva en la población menor de 5 años de edad de Navarra (2000-2005): impacto de la vacuna conjugada. *Med Clin (Barc)* **2007**; 129(2): 41-5.
  65. Pebody RG, Hellenbrand W, D'Ancona F, Ruutu P. Pneumococcal disease surveillance in Europe. *Euro Surveill* **2006**; 11(9): 171-8.
  66. Hanquet G, Perrocheau A, Kissling E, et al. Surveillance of invasive pneumococcal disease in 30 EU countries: Towards a European system? *Vaccine* **2010**; 28(23): 3920-8.
  67. Parsons HK, Dockrell DH. The burden of invasive pneumococcal disease and the potential for reduction by immunisation. *Int J Antimicrob Agents* **2002**; 19(2): 85-93.
  68. Hausdorff WP, Siber G, Paradiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. *Lancet* **2001**; 357(9260): 950-2.
  69. Vergison A, Hanquet G. Challenges in estimating the impact of pneumococcal conjugate vaccines through surveillance. *Pediatr Infect Dis J* **2012**; 31(4): 400-3.
  70. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* **2011**; 11(10): 760-8.
  71. Ben-Shimol S, Greenberg D, Hazan G, et al. Differential impact of pneumococcal conjugate vaccines on bacteremic pneumonia versus other invasive pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* **2015**; 34(4): 409-16.
  72. Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, et al. Effect of use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children on invasive pneumococcal disease in children and adults in the USA: analysis of multisite, population-based surveillance. *Lancet Infect Dis* **2015**; 15(3): 301-9.
  73. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* **2005**; 294(16): 2043-51.
  74. Harboe ZB, Dalby T, Weinberger DM, et al. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in invasive pneumococcal disease incidence and mortality. *Clin Infect Dis* **2014**; 59(8): 1066-73.



75. Casado-Flores J, Aristegui J, de Liria CR, Martinon JM, Fernandez C. Clinical data and factors associated with poor outcome in pneumococcal meningitis. *Eur J Pediatr* **2006**; 165(5): 285-9.
76. Levy C, Varon E, Picard C, et al. Trends of pneumococcal meningitis in children after introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in France. *Pediatr Infect Dis J* **2014**; 33(12): 1216-21.
77. Lynch JP, 3rd, Zhanell GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. *Curr Opin Pulm Med* **2010**; 16(3): 217-25.
78. Pilishvili T, Zell ER, Farley MM, et al. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children in the era of conjugate vaccine use. *Pediatrics* **2010**; 126(1): e9-17.
79. Hjuler T, Wohlfahrt J, Simonsen J, et al. Perinatal and crowding-related risk factors for invasive pneumococcal disease in infants and young children: a population-based case-control study. *Clin Infect Dis* **2007**; 44(8): 1051-6.
80. Albrich WC, Baughman W, Schmotzer B, Farley MM. Changing characteristics of invasive pneumococcal disease in Metropolitan Atlanta, Georgia, after introduction of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* **2007**; 44(12): 1569-76.
81. Castle SC. Clinical relevance of age-related immune dysfunction. *Clin Infect Dis* **2000**; 31(2): 578-85.
82. Kyaw MH, Rose CE, Fry AM, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis* **2005**; 192(3): 377-86.
83. Krone CL, van de Groep K, Trzcinski K, Sanders EA, Bogaert D. Immunosenescence and pneumococcal disease: an imbalance in host-pathogen interactions. *Lancet Respir Med* **2014**; 2(2): 141-53.
84. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med* **2000**; 342(10): 681-9.
85. Fish EN. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nat Rev Immunol* **2008**; 8(9): 737-44.
86. Wenger JD, Zulz T, Bruden D, et al. Invasive pneumococcal disease in Alaskan children: impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine and the role of water supply. *Pediatr Infect Dis J* **2010**; 29(3): 251-6.

87. Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, et al. Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage. *JAMA* **2007**; 297(16): 1784-92.
88. Helferty M, Rotondo JL, Martin I, Desai S. The epidemiology of invasive pneumococcal disease in the Canadian North from 1999 to 2010. *Int J Circumpolar Health* **2013**; 72.
89. Le Meur JB, Lefebvre B, Proulx JF, Dery S, Pepin J, De Wals P. Impact of pneumococcal vaccines use on invasive pneumococcal disease in Nunavik (Quebec) from 1997 to 2010. *Int J Circumpolar Health* **2014**; 73: 22691.
90. Bruce MG, Deeks SL, Zulz T, et al. International Circumpolar Surveillance System for invasive pneumococcal disease, 1999-2005. *Emerg Infect Dis* **2008**; 14(1): 25-33.
91. Weatherholtz R, Millar EV, Moulton LH, et al. Invasive pneumococcal disease a decade after pneumococcal conjugate vaccine use in an American Indian population at high risk for disease. *Clin Infect Dis* **2010**; 50(9): 1238-46.
92. Watt JP, O'Brien KL, Benin AL, et al. Risk factors for invasive pneumococcal disease among Navajo adults. *Am J Epidemiol* **2007**; 166(9): 1080-7.
93. Lehmann D, Willis J, Moore HC, et al. The changing epidemiology of invasive pneumococcal disease in aboriginal and non-aboriginal western Australians from 1997 through 2007 and emergence of nonvaccine serotypes. *Clin Infect Dis* **2010**; 50(11): 1477-86.
94. Barry C, Krause VL, Cook HM, Menzies RI. Invasive pneumococcal disease in Australia 2007 and 2008. *Commun Dis Intell Q Rep* **2012**; 36(2): E151-65.
95. Voss L, Lennon D, Okesene-Gafa K, Ameratunga S, Martin D. Invasive pneumococcal disease in a pediatric population, Auckland, New Zealand. *Pediatr Infect Dis J* **1994**; 13(10): 873-8.
96. Fraser D, Givon-Lavi N, Bilenko N, Dagan R. A decade (1989-1998) of pediatric invasive pneumococcal disease in 2 populations residing in 1 geographic location: implications for vaccine choice. *Clin Infect Dis* **2001**; 33(4): 421-7.
97. Harrison LH, Dwyer DM, Billmann L, Kolczak MS, Schuchat A. Invasive pneumococcal infection in Baltimore, Md: implications for immunization policy. *Arch Intern Med* **2000**; 160(1): 89-94.

98. Flannery B, Schrag S, Bennett NM, et al. Impact of childhood vaccination on racial disparities in invasive *Streptococcus pneumoniae* infections. *JAMA* **2004**; 291(18): 2197-203.
99. Wortham JM, Zell ER, Pondo T, et al. Racial disparities in invasive *Streptococcus pneumoniae* infections, 1998-2009. *Clin Infect Dis* **2014**; 58(9): 1250-7.
100. Farnham AC, Zimmerman CM, Papadouka V, et al. Invasive pneumococcal disease following the introduction of 13-valent conjugate vaccine in children in New York City from 2007 to 2012. *JAMA Pediatr* **2015**; 169(7): 646-52.
101. von Mollendorf C, Cohen C, de Gouveia L, et al. Risk factors for invasive pneumococcal disease among children less than 5 years of age in a high HIV prevalence setting, South Africa, 2010 to 2012. *Pediatr Infect Dis J* **2015**; 34(1): 27-34.
102. Flory JH, Joffe M, Fishman NO, Edelstein PH, Metlay JP. Socioeconomic risk factors for bacteraemic pneumococcal pneumonia in adults. *Epidemiol Infect* **2009**; 137(5): 717-26.
103. Kyaw MH, Christie P, Clarke SC, et al. Invasive pneumococcal disease in Scotland, 1999-2001: use of record linkage to explore associations between patients and disease in relation to future vaccination policy. *Clin Infect Dis* **2003**; 37(10): 1283-91.
104. Thomsen RW, Hundborg HH, Lervang HH, Johnsen SP, Schonheyder HC, Sorensen HT. Risk of community-acquired pneumococcal bacteremia in patients with diabetes: a population-based case-control study. *Diabetes Care* **2004**; 27(5): 1143-7.
105. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Pelton SI. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis* **2014**; 1(1): ofu024.
106. Yildirim I, Shea KM, Little BA, Silverio AL, Pelton SI, Health MotMDoP. Vaccination, underlying comorbidities, and risk of invasive pneumococcal disease. *Pediatrics* **2015**; 135(3): 495-503.
107. van Hoek AJ, Andrews N, Waight PA, et al. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infect* **2012**; 65(1): 17-24.
108. Cruickshank HC, Jefferies JM, Clarke SC. Lifestyle risk factors for invasive pneumococcal disease: a systematic review. *BMJ Open* **2014**; 4(6): e005224.
109. Kyaw MH, Holmes EM, Toolis F, et al. Evaluation of severe infection and survival after splenectomy. *Am J Med* **2006**; 119(3): 276 e1-7.

110. Wong A, Marrie TJ, Garg S, Kellner JD, Tyrrell GJ, Group S. Increased risk of invasive pneumococcal disease in haematological and solid-organ malignancies. *Epidemiol Infect* **2010**; 138(12): 1804-10.
111. Jordano Q, Falcó V, Almirante B, et al. Invasive pneumococcal disease in patients infected with HIV: still a threat in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* **2004**; 38(11): 1623-8.
112. Halasa NB, Shankar SM, Talbot TR, et al. Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* **2007**; 44(11): 1428-33.
113. Kumar D, Humar A, Plevneshi A, et al. Invasive pneumococcal disease in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: a decade of prospective population-based surveillance. *Bone Marrow Transplant* **2008**; 41(8): 743-7.
114. Kumar D, Humar A, Plevneshi A, et al. Invasive pneumococcal disease in solid organ transplant recipients--10-year prospective population surveillance. *Am J Transplant* **2007**; 7(5): 1209-14.
115. Komano Y, Tanaka M, Nanki T, et al. Incidence and risk factors for serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a report from the Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Longterm Safety. *J Rheumatol* **2011**; 38(7): 1258-64.
116. Short KR, Habets MN, Hermans PW, Diavatopoulos DA. Interactions between *Streptococcus pneumoniae* and influenza virus: a mutually beneficial relationship? *Future Microbiol* **2012**; 7(5): 609-24.
117. Weinberger DM, Harboe ZB, Viboud C, et al. Serotype-specific effect of influenza on adult invasive pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis* **2013**; 208(8): 1274-80.
118. Simonsen L, Taylor RJ, Young-Xu Y, Haber M, May L, Klugman KP. Impact of pneumococcal conjugate vaccination of infants on pneumonia and influenza hospitalization and mortality in all age groups in the United States. *MBio* **2011**; 2(1): e00309-10.
119. Ciruela P, Soldevila N, Hernández S, et al. Risk factors for invasive pneumococcal disease in a community with a high proportion of non vaccine serotypes. *Vaccine* **2013**; 31(6): 960-6.
120. Kupronis BA, Richards CL, Whitney CG. Invasive pneumococcal disease in older adults residing in long-term care facilities and in the community. *J Am Geriatr Soc* **2003**; 51(11): 1520-5.

121. de Jager CP, Wever PC, Gemen EF, et al. Proton pump inhibitor therapy predisposes to community-acquired *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther* **2012**; 36(10): 941-9.
122. Fillion KB, Chateau D, Targownik LE, et al. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. *Gut* **2014**; 63(4): 552-8.
123. Ortqvist A, Hedlund J, Kalin M. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology, risk factors, and clinical features. *Semin Respir Crit Care Med* **2005**; 26(6): 563-74.
124. Clutterbuck EA, Lazarus R, Yu LM, et al. Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have divergent effects on antigen-specific B cells. *J Infect Dis* **2012**; 205(9): 1408-16.
125. Russell FM, Carapetis JR, Satzke C, et al. Pneumococcal nasopharyngeal carriage following reduced doses of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine booster. *Clin Vaccine Immunol* **2010**; 17(12): 1970-6.
126. Andrews NJ, Waight PA, George RC, Slack MP, Miller E. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine* **2012**; 30(48): 6802-8.
127. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* **2013**; 1: CD000422.
128. Fedson DS, Guppy MJ. Pneumococcal vaccination of older adults: conjugate or polysaccharide? *Hum Vaccin Immunother* **2013**; 9(6): 1382-4.
129. Evers SM, Ament AJ, Colombo GL, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination for prevention of invasive pneumococcal disease in the elderly: an update for 10 Western European countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2007**; 26(8): 531-40.
130. Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ* **2009**; 180(1): 48-58.
131. Pitsiou GG, Kioumis IP. Pneumococcal vaccination in adults: does it really work? *Respir Med* **2011**; 105(12): 1776-83.
132. Programa de vacunación antineumocócica a mayores de 64 años y población de riesgo. Instituto de Salud Pública de Navarra. Boletín Informativo Nº 43 bis. **2007**.

133. Selman S, Hayes D, Perin LA, Hayes WS. Pneumococcal conjugate vaccine for young children. *Manag Care* **2000**; 9(9): 49-52, 4, 6-7 passim.
134. Black S, Shinefield H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* **2000**; 19(3): 187-95.
135. O'Brien KL, Millar EV, Zell ER, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization among immunized and unimmunized children in a community-randomized trial. *J Infect Dis* **2007**; 196(8): 1211-20.
136. Davis SM, Deloria-Knoll M, Kassa HT, O'Brien KL. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on nasopharyngeal carriage and invasive disease among unvaccinated people: Review of evidence on indirect effects. *Vaccine* **2013**; 32(1): 133-45.
137. Loo JD, Conklin L, Fleming-Dutra KE, et al. Systematic review of the indirect effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on pneumococcal disease and colonization. *Pediatr Infect Dis J* **2014**; 33 Suppl 2: S161-71.
138. European Medicines Agency (EMA). European public assessment reports (EPAR). Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/> [Consultado: junio 2015].
139. European Medicines Agency (EMA). Prevenar 13: EPAR - product information (26/02/2015-EMA/H/C/001104 -II/0111). Annex I - Summary of product characteristics. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001104/WC500057247.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf) [Consultado: junio 2015].
140. Conklin L, Loo JD, Kirk J, et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on vaccine-type invasive pneumococcal disease among young children. *Pediatr Infect Dis J* **2014**; 33 Suppl 2: S109-18.
141. Lowbridge C, McIntyre PB, Gilmour R, et al. Long term population impact of seven-valent pneumococcal conjugate vaccine with a "3+0" schedule- How do "2+1" and "3+1" schedules compare? *Vaccine* **2015**; 33(28): 3234-41.
142. Center KJ, Strauss A. Safety experience with heptavalent pneumococcal CRM197-conjugate vaccine (Prevenar) since vaccine introduction. *Vaccine* **2009**; 27(25-26): 3281-4.

143. O'Brien KL, Moulton LH, Reid R, et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. *Lancet* **2003**; 362(9381): 355-61.
144. Destefano F, Pfeifer D, Nohynek H. Safety profile of pneumococcal conjugate vaccines: systematic review of pre- and post-licensure data. *Bull World Health Organ* **2008**; 86(5): 373-80.
145. Klugman KP, Madhi SA, Huebner RE, Kohberger R, Mbelle N, Pierce N. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection. *N Engl J Med* **2003**; 349(14): 1341-8.
146. Pneumococcal vaccines WHO position paper—2012. *Wkly Epidemiol Rec* **2012**; 87(14): 129-44.
147. Nunes MC, Madhi SA. Review on the immunogenicity and safety of PCV-13 in infants and toddlers. *Expert Rev Vaccines* **2011**; 10(7): 951-80.
148. Thompson A, Gurtman A, Patterson S, et al. Safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and children: meta-analysis of 13 clinical trials in 9 countries. *Vaccine* **2013**; 31(45): 5289-95.
149. Guevara M, Barricarte A, Pérez B, Arriazu M, García Cenoz M, Castilla J. La vacuna neumocócica conjugada heptavalente (Prevenar™). Diferencias en su efectividad en distintas poblaciones. *An Sist Sanit Navar* **2008**; 31(2): 171-92.
150. Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT, et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database Syst Rev* **2009**; 7(4): CD004977.
151. World Health Organization (WHO). Expert committee on biological standardization, Geneva, 19 to 23 October 2009. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines. Replacement of: TRS 927, Annex 2, **2009**.
152. Palmu AA, Jokinen J, Borys D, et al. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomised trial. *Lancet* **2013**; 381(9862): 214-22.
153. Tregnaghi MW, Saez-Llorens X, Lopez P, et al. Efficacy of pneumococcal nontypable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: A double-blind randomized controlled trial. *PLoS Med* **2014**; 11(6): e1001657.
154. Halloran ME, Haber M, Longini IM, Jr., Struchiner CJ. Direct and indirect effects in vaccine efficacy and effectiveness. *Am J Epidemiol* **1991**; 133(4): 323-31.



155. Halloran ME, Struchiner CJ, Longini IM, Jr. Study designs for evaluating different efficacy and effectiveness aspects of vaccines. *Am J Epidemiol* **1997**; 146(10): 789-803.
156. Hanquet G, Valenciano M, Simondon F, Moren A. Vaccine effects and impact of vaccination programmes in post-licensure studies. *Vaccine* **2013**; 31(48): 5634-42.
157. Hausdorff WP, Dagan R, Beckers F, Schuerman L. Estimating the direct impact of new conjugate vaccines against invasive pneumococcal disease. *Vaccine* **2009**; 27(52): 7257-69.
158. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* **2010**; 201(1): 32-41.
159. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* **2003**; 348(18): 1737-46.
160. Kellner JD, Vanderkooi OG, MacDonald J, Church DL, Tyrrell GJ, Scheifele DW. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease in Canada, 1998-2007: update from the Calgary-area Streptococcus pneumoniae research (CASPER) study. *Clin Infect Dis* **2009**; 49(2): 205-12.
161. Guevara M, Barricarte A, Gil-Setas A, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease following increased coverage with the heptavalent conjugate vaccine in Navarre, Spain. *Clin Microbiol Infect* **2009**; 15(11): 1013-9.
162. Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A, Latorre C, García-García JJ, Pallares R. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* **2008**; 46(2): 174-82.
163. Hanquet G, Lernout T, Vergison A, et al. Impact of conjugate 7-valent vaccination in Belgium: addressing methodological challenges. *Vaccine* **2011**; 29(16): 2856-64.
164. Lepoutre A, Varon E, Georges S, Gutmann L, Lévy-Bruhl D. Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in France, 2001-2006. *Euro Surveill* **2008**; 13(35): pii: 18962.
165. Rückinger S, van der Linden M, Reinert RR, von Kries R, Burckhardt F, Siedler A. Reduction in the incidence of invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Germany. *Vaccine* **2009**; 27(31): 4136-41.



166. Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, et al. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Med* **2013**; 10(9): e1001517.
167. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet* **2011**; 378(9807): 1962-73.
168. van Gils EJ, Veenhoven RH, Hak E, et al. Pneumococcal conjugate vaccination and nasopharyngeal acquisition of pneumococcal serotype 19A strains. *JAMA* **2010**; 304(10): 1099-106.
169. Flasche S, Van Hoek AJ, Sheasby E, et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccination on serotype-specific carriage and invasive disease in England: a cross-sectional study. *PLoS Med* **2011**; 8(4): e1001017.
170. Barricarte A, Castilla J, Gil-Setas A, et al. Effectiveness of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine: a population-based case-control study. *Clin Infect Dis* **2007**; 44(11): 1436-41.
171. Lepoutre A, Varon E, Georges S, et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in France, 2001-2012. *Vaccine* **2015**; 33(2): 359-66.
172. Domínguez A, Ciruela P, García-García JJ, et al. Effectiveness of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in the prevention of invasive pneumococcal disease in children aged 7-59 months. A matched case-control study. *Vaccine* **2011**; 29(48): 9020-5.
173. Instituto de Salud Pública de Navarra. Instrucciones sobre la vacunación de adultos y en situaciones clínicas especiales. Boletín Informativo. **2013**;72:1-3. [Consultado: julio 2015]. Disponible en: <http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/AECCD760-AB2A-4841-818A-FA53478FD6DC/255921/BOL72INT.pdf>.
174. Moreno-Pérez D, Alvarez García FJ, Aristegui Fernández J, et al. Immunization schedule of the Spanish Association of Pediatrics: 2012 recommendations. *An Pediatr (Barc)* **2012**; 76(1): 43.e1-23.
175. Miller E, Andrews NJ, Waight PA, Slack MP, George RC. Effectiveness of the new serotypes in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* **2011**; 29(49): 9127-31.
176. Andrews NJ, Waight PA, Burbidge P, et al. Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. *Lancet Infect Dis* **2014**; 14(9): 839-46.
177. Deceuninck G, De Serres G, Boulianne N, Lefebvre B, De Wals P. Effectiveness of three pneumococcal conjugate vaccines to prevent

- invasive pneumococcal disease in Quebec, Canada. *Vaccine* **2015**; 33(23): 2684-9.
178. Waight PA, Andrews NJ, Ladhani SN, Sheppard CL, Slack MP, Miller E. Effect of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in England and Wales 4 years after its introduction: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* **2015**; 15(5): 535-43.
  179. Instituto Nacional de Estadística (España). INEbase. Estadística del Padrón Continuo. Datos nacionales, por CCAA y por provincias. 2001-2014 [en línea]. Madrid. [Consultado: junio 2015]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t20/e245/&file=inebase>.
  180. Aguilar I, Reyes M, Martínez-Baz I, et al. Use of the vaccination register to evaluate influenza vaccine coverage in seniors in the 2010/11 influenza season, Navarre, Spain. *Euro Surveill* **2012**; 17(17): pii: 20154.
  181. Centro Nacional de Epidemiología (España). Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de enfermedades de declaración obligatoria. Madrid, **2013**.
  182. European Commission. Commission Decision 2002/253/EC of 19 March 2002 laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council (notified under document number C(2002) 1043). **2002**.
  183. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (España). Nomenclátor de Facturación. [Consultado: octubre 2015]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/nomenclator.do>.
  184. Simonsen L, Taylor RJ, Schuck-Paim C, Lustig R, Haber M, Klugman KP. Effect of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on admissions to hospital 2 years after its introduction in the USA: a time series analysis. *Lancet Respir Med* **2014**; 2(5): 387-94.
  185. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, et al. Expansion of serotype coverage in the universal pediatric vaccination calendar: short-term effects on age- and serotype-dependent incidence of invasive pneumococcal clinical presentations in Madrid, Spain. *Clin Vaccine Immunol* **2013**; 20(10): 1524-30.
  186. Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J, et al. Impact of introduction of conjugate vaccines in the vaccination schedule on the incidence of pediatric invasive pneumococcal disease requiring hospitalization in Madrid 2007 to 2011. *Pediatr Infect Dis J* **2013**; 32(6): 656-61.

187. Rudnick W, Liu Z, Shigayeva A, et al. Pneumococcal vaccination programs and the burden of invasive pneumococcal disease in Ontario, Canada, 1995-2011. *Vaccine* **2013**; 31(49): 5863-71.
188. Steens A, Bergsaker MA, Aaberge IS, Rønning K, Vestrheim DF. Prompt effect of replacing the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine with the 13-valent vaccine on the epidemiology of invasive pneumococcal disease in Norway. *Vaccine* **2013**; 31(52): 6232-8.
189. Aguiar SI, Brito MJ, Horacio AN, Lopes JP, Ramirez M, Melo-Cristino J. Decreasing incidence and changes in serotype distribution of invasive pneumococcal disease in persons aged under 18 years since introduction of 10-valent and 13-valent conjugate vaccines in Portugal, July 2008 to June 2012. *Euro Surveill* **2014**; 19(12): 20750.
190. Wei SH, Chiang CS, Chiu CH, Chou P, Lin TY. Pediatric invasive pneumococcal disease in Taiwan following a national catch-up program with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* **2015**; 34(3): e71-7.
191. Cohen R, Levy C, Bingen E, Koskas M, Nave I, Varon E. Impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* **2012**; 31(3): 297-301.
192. Cooper D, Yu X, Sidhu M, Nahm MH, Fernsten P, Jansen KU. The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) elicits cross-functional opsonophagocytic killing responses in humans to *Streptococcus pneumoniae* serotypes 6C and 7A. *Vaccine* **2011**; 29(41): 7207-11.
193. van der Linden M, Perniciaro S, Imohl M. Increase of serotypes 15A and 23B in IPD in Germany in the PCV13 vaccination era. *BMC Infect Dis* **2015**; 15(1): 207.
194. van der Linden M, Falkenhorst G, Perniciaro S, Imohl M. Effects of Infant Pneumococcal Conjugate Vaccination on Serotype Distribution in Invasive Pneumococcal Disease among Children and Adults in Germany. *PLoS One* **2015**; 10(7): e0131494.
195. Regev-Yochay G, Paran Y, Bishara J, et al. Early impact of PCV7/PCV13 sequential introduction to the national pediatric immunization plan, on adult invasive pneumococcal disease: A nationwide surveillance study. *Vaccine* **2015**; 33(9): 1135-42.
196. Saxena S, Atchison C, Cecil E, Sharland M, Koshy E, Bottle A. Additive impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumonia and empyema hospital admissions in England. *J Infect* **2015**; en prensa.

197. Olarte L, Barson WJ, Barson RM, et al. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pneumococcal Meningitis in US Children. *Clin Infect Dis* **2015**; 61(5): 767-75.
198. Weiss S, Falkenhorst G, van der Linden M, Imohl M, von Kries R. Impact of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on incidence of invasive pneumococcal disease in children aged under 16 years in Germany, 2009 to 2012. *Euro Surveill* **2015**; 20(10): 21057.
199. Chapoutot AG, Dessein R, Guilluy O, et al. Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on the incidence of pneumococcal meningitis in children. *Epidemiol Infect* **2015**: 1-5.
200. Levy C, Varon E, Bechet S, Cohen R. Effect of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Pneumococcal Meningitis in Children. *Clin Infect Dis* **2015**; en prensa.
201. Luján M, Burgos J, Gallego M, et al. Effects of immunocompromise and comorbidities on pneumococcal serotypes causing invasive respiratory infection in adults: implications for vaccine strategies. *Clin Infect Dis* **2013**; 57(12): 1722-30.
202. Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, et al. Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* **2013**; 32(3): 203-7.
203. Moore CE, Paul J, Foster D, et al. Reduction of invasive pneumococcal disease 3 years after the introduction of the 13-valent conjugate vaccine in the Oxfordshire region of England. *J Infect Dis* **2014**; 210(7): 1001-11.
204. Guevara M, Ezpeleta C, Gil-Setas A, et al. Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre, Spain, 2001-2013. *Vaccine* **2014**; 32(22): 2553-62.
205. Slotved HC, Dalby T, Hoffmann S. Invasive pneumococcal isolates from Danish infants (0 - 90 Days) during the years 1943 to 2013. *PLoS One* **2014**; 9(8): e106180.
206. Dagan R, Patterson S, Juergens C, et al. Comparative immunogenicity and efficacy of 13-valent and 7-valent pneumococcal conjugate vaccines in reducing nasopharyngeal colonization: a randomized double-blind trial. *Clin Infect Dis* **2013**; 57(7): 952-62.
207. Kim DS, Shin SH, Lee HJ, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given to Korean children receiving routine pediatric vaccines. *Pediatr Infect Dis J* **2013**; 32(3): 266-73.

208. Poolman J, Kriz P, Feron C, et al. Pneumococcal serotype 3 otitis media, limited effect of polysaccharide conjugate immunisation and strain characteristics. *Vaccine* **2009**; 27(24): 3213-22.
209. Loughlin AM, Hsu K, Silverio AL, Marchant CD, Pelton SI. Direct and indirect effects of PCV13 on nasopharyngeal carriage of PCV13 unique pneumococcal serotypes in Massachusetts' children. *Pediatr Infect Dis J* **2014**; 33(5): 504-10.
210. McFetridge R, Meulen AS, Folkerth SD, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine* **2015**; 33(24): 2793-9.
211. Andrews N, Waight PA, Borrow R, et al. Using the indirect cohort design to estimate the effectiveness of the seven valent pneumococcal conjugate vaccine in England and Wales. *PLoS One* **2011**; 6(12): e28435.
212. Black S. The volatile nature of pneumococcal serotype epidemiology: potential for misinterpretation. *Pediatr Infect Dis J* **2010**; 29(4): 301-3.



## ANEXOS





## ***Anexo I. Publicaciones científicas***



Guevara, M., Ezpeleta, C., Gil-Setas, A., Torroba, L., Beristain, X., Aguinaga, A., García Irure, J. J., Navascués, A., García-Cenoz, M., Castilla, J. (2014) Reduced incidence of invasive pneumococcal disease after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Navarre, Spain, 2001-2013. *Vaccine*, 32(22), 2553-2562. doi:10.1016/j.vaccine.2014.03.054.

**Este artículo ha sido eliminado por restricciones de derechos de autor**

# **Direct, Indirect and Total Effects of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination on Invasive Pneumococcal Disease in Children in Navarra, Spain, 2001-2014: Cohort and Case-Control study**

## **Abstract**

We estimated the direct, indirect and total effects of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) on invasive pneumococcal disease (IPD) in children.

A population-based cohort study followed children aged 2.5 to 59 months between 2001 and 2014 in Navarra, Spain. IPD incidence was compared by PCV status and period. All cases diagnosed from July 2010 to December 2014 and eight matched controls per case were analyzed to estimate the adjusted direct effect of PCV13.

A total of 120,980 children were followed and 206 IPD cases were detected. As compared with unvaccinated children in the baseline period (2001–2004), overall IPD incidence in 2011–2014 (76% average PCV coverage) declined equally in vaccinated (total effect 76%; hazard ratio 0.24; 95% confidence interval (CI): 0.14–0.40) and unvaccinated children (indirect effect 78%; hazard ratio 0.22; 95%CI: 0.09–0.55). IPD incidence from non-PCV13 serotypes increased among vaccinated children (hazard ratio 2.84; 95%CI: 1.02–7.88). The direct effect of one or more doses of PCV13 against vaccine serotypes was 95% (odds ratio 0.05; 95%CI: 0.01–0.55).

PCV13 was highly effective in preventing vaccine-serotype IPD. The results suggest substantial and similar population-level vaccine benefits in vaccinated and unvaccinated children through strong total and indirect effects.

**Keywords:** Pneumococcal conjugate vaccination; invasive pneumococcal disease; vaccine effectiveness; indirect effect; herd immunity.

***Anexo II. Aprobación por el Comité Ético de Investigación  
Clínica de Navarra***

28 JUN. 2013

SALIDA N.º 139

Comité Ético  
de Investigación Clínica  
Pabellón de Docencia  
Iruntarrea, 3  
31008 PAMPLONA  
Teléf. 848 42 24 95  
Fax 848 42 20 09

## INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Doña OLGA DÍAZ DE RADA PARDO, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra

### CERTIFICA:

Que en la sesión celebrada el día 30 de abril de 2013, el Comité examinó los aspectos éticos del **Proyecto 40/2013**, presentado por **Jesús Castilla Catalán** del Instituto de Salud Pública de Navarra:

**“Evaluación del impacto y efectividad de las vacunas neumocócicas conjugadas en la epidemiología de la enfermedad neurocócica invasiva en Navarra”.**

Se emitió **informe favorable** para la realización de dicho proyecto, dado que el Comité ha considerado que se ajusta a las normas éticas esenciales y a los criterios deontológicos necesarios para el desarrollo del proyecto.

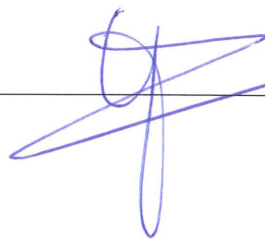
El CEIC, tanto en su composición como en los PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95).

Que a la fecha de aprobación de dicho ensayo, la composición del CEIC era la siguiente:

Presidente:	Jesús M <sup>a</sup> Arteaga Coloma	Nefrología
Secretaria:	Olga Diaz de Rada Pardo	Med. Prevent. y Salud Pública
Vocales:	Idoia Gaminde Inda	Sociología
	Gonzalo Morales Blanquez	Neurofisiología
	Jose M <sup>a</sup> Aréjola Salinas	Medicina Interna
	Nuria Lainez Milagro	Oncología
	Nuria García Fernández	Nefrología
	Victoria Gonzalez Toda	Asoc. Cons. Sta. M <sup>a</sup> la Real
	Ferrán Capdevila Bastons	Farmacia
	Sonsoles Martín Pérez	Enfermería
	Marta Fernández Lana	Derecho

Y para que así conste, expido el presente certificado en Pamplona, a 27 de junio de dos mil trece.

Fdo.:



Gobierno de Navarra  
Departamento de Salud

Comité Ético de  
Investigación Clínica

